

3次元スペクトルトラッキング法を用いた  
右室心内膜面収縮動態解析

2014

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

渥美 安紀子

# 目次

## 第1章 背景

- 1-1 右室機能評価の重要性 . . . . . p 1
- 1-2 右室の解剖および収縮様式 . . . . . p 1
- 1-3 従来の右室機能評価法とその問題点 . . . . . p 2
- 1-4 スペックルトラッキング法およびストレイン値について . . . . . p 4
- 1-5 新しい右室機能評価法の開発 . . . . . p 8

## 第2章 目的 . . . . . p 9

## 第3章 右室用3次元スペックルトラッキング(3D-STI)法

- 3-1 新たなソフトの特徴 . . . . . p 10
- 3-2 右室用3D-STIの原理 . . . . . p 10
- 3-3 3D-STI用のデータ収集と右室3次元像の構築 . . . . . p 11
- 3-4 3D-STIにより評価可能な指標 . . . . . p 12

## 第4章 超音波クリスタルによるストレイン値精度の検定

### 4-1 方法

- 1) 動物準備 . . . . . p 13
- 2) 超音波クリスタル植え込み . . . . . p 14
- 3) 心エコー図記録 . . . . . p 14
- 4) 実験プロトコール . . . . . p 15
- 5) 超音波クリスタル解析 . . . . . p 16
- 6) 3D-STI解析 . . . . . p 17

7) 再現性	p 17
8) 統計学的手法	p 18
4-2 結果	p 18
1) 血行動態の変化及び 2 次元心エコー指標	p 19
2) 超音波クリスタルと 3D-STI の比較	p 20
3) 各負荷状態におけるストレイン値の変化	p 21
4) 各部位ごとのストレイン値および RVEF とストレイン値の関係	p 21
5) 再現性	p 22

## 第 5 章 心臓 MRI による右室容積測定に関する精度検定

### 5-1 方法

1) 対象	p 23
2) 心臓 MRI 撮影および解析	p 23
3) 心エコー図および 3D-STI 解析	p 24
4) 統計学的手法	p 24

### 5-2 結果

心臓 MRI と 3DSTI との比較	p 25
---------------------	------

## 第 6 章 正常例と肺動脈性肺高血圧例でのストレイン値の比較

### 6-1 方法

1) 対象	p 26
2) 心エコー図および 3D-STI 解析	p 26
3) 統計学的手法	p 26

### 6-2 結果

- 1) 患者基本情報および2次元心エコー指標 . . . . . p 27
- 2) 右室容量およびストレイン値の比較 . . . . . p 27
- 3) 各部位ごとのストレイン値 . . . . . p 28

## 第7章 考察

- 7-1 超音波クリスタルによるストレイン値の精度検定 . . . . . p 29
- 7-2 各負荷によるストレイン値の変化 . . . . . p 30
- 7-3 各部位ごとのストレイン値 . . . . . p 31
- 7-4 心臓MRIによる右室容量の精度検定 . . . . . p 33
- 7-5 正常例と肺高血圧例の比較 . . . . . p 34
- 7-6 本法の限界と今後の展望 . . . . . p 36

## 第8章 結論 . . . . . p 37

## 第9章 図表 . . . . . p 38-99

謝辞

引用文献

参考文献

# 第 1 章 背景

## 1-1 右室機能評価の重要性

近年、心疾患患者の右室機能が予後におよぼす影響について様々な研究が報告されている<sup>1,2</sup>。重症心不全患者における右室機能低下は運動耐容能を規定する独立した因子であり<sup>3</sup>、左室不全患者において右室駆出分画(right ventricular ejection fraction, RVEF)が 35%未満であることは死亡の独立危険因子である<sup>4</sup>。このように心不全患者における右室機能は生活の質や予後を規定し得る因子として、その重要性に対する認識が高まっている。一方、右室機能低下をもたらす代表的疾患である肺動脈性肺高血圧症においても右室拡大や右室心拍出量の低下、右室収縮能の低下は独立した予後不良因子である<sup>5-8</sup>。さらに、複雑な構造異常を有する先天性心疾患に対する治療法の進歩とともに成人例も増加しており、より詳細な右室機能評価法の確立が望まれている<sup>9-11</sup>。

## 1-2 右室の解剖および収縮様式

図 1 に右室の形態を示す。右室は 3 つの部位から構成される。(1)三尖弁、腱索、乳頭筋からなる流入路、(2)肉柱に富む体部、(3)左上方に延びて円錐状となる流出路の 3 部位である。流入路と流出路の間は室上稜という比較的強い筋の高まりによって隔てられている。また、通常心室中隔は右心室側に向かって膨れ出している。楕円状の形態である左室とは

異なり、右室は側面から見ると三角形を呈し、横断面では三日月状である。右室心筋は表層と深層の2層からなる。表層の心筋は横軸方向に走行し、房室間溝に平行である(図 1A)。心内膜側である深層の心筋は基部から心尖部に向かって縦軸方向に走行している(図 1B)。

右室の収縮はまず流入路と体部が収縮し、25~50msec 遅れて連続的に流出路が収縮する。具体的には(1)自由壁側が内側に動きふいご様運動を起こす、(2)縦軸方向の心筋が収縮し、三尖弁輪を心尖部に向かって動かす、(3)左室収縮によって自由壁が左室付着部位に牽引される、という3つのメカニズムによって右室は収縮している。左室のような捻れ運動は右室ではほとんど見られない。

### 1-3 従来の右室機能評価法とその問題点

右室機能評価法は1980年台に核医学法による右室容量測定の方法が報告され<sup>12</sup>、その後、ベッドサイドでも施行可能な熱希釈法によるRVEFの算出が報告された<sup>13,14</sup>。また心臓MRI法の発展により正確な右室容量評価が可能となった<sup>15</sup>。さらに心エコー図法においては2次元心エコー図法の発展により、右室径の測定や右室容量測定、機能評価などが可能である<sup>16-18</sup>。様々な評価法がある現在、最も簡便で多くの情報を得られる右室機能評価法は心エコー図法であり、2次元心エコー図法による多くの右室機能評価法が報告されている。心尖部四腔像を用いたfractional area change (FAC)は拡張末期と収縮末期の右室面積を測定し、その変化率を見る指標である(図 2)。FACは心臓MRIを用いて算出したRVEFと良

好な相関があると報告されている<sup>19</sup>。また、三尖弁輪収縮期移動距離 (Tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE)は M モード法を用いた右室機能評価法で(図 3)、簡便で再現性が良く RVEF と相関する<sup>20</sup>。また、三尖弁輪収縮期移動速度(TV-S')は組織ドプラ法を用いて、三尖弁輪の移動速度を測定する方法である(図 4)。アメリカ心エコー図学会のガイドラインにおいてこれらの右室機能評価法の有用性について述べられている<sup>21</sup>。表 1 にこれらの指標の長所と短所をまとめた。

一方、前述のとおり右室は解剖学的に複雑な形態をしており、その収縮動態も左室とは大きく異なるため、従来の 2 次元心エコー図法では正確な右室容量や右室機能の評価には限界がある。FAC では心尖部四腔像を用いるため自由壁側と中隔側の評価のみとなり、流出路に関する情報は得られない。また TAPSE、TV-S'については三尖弁輪の情報のみであるので、大まかな右室機能の推定には有用であるが、局所に関する情報は得られない。また、TAPSE や TV-S'は角度依存性があり、描出法により数値が変動することがある。FAC は心尖部四腔像の描出法によって面積が異なるため、測定誤差が生じる可能性がある(図 5)。このため、同ガイドラインでは標準的な右室機能評価法が確立されていないことも明記されている。

このような 2 次元心エコー図法の限界を克服するため、近年 3 次元心エコー図法を用いた右室機能評価が報告されるようになった。3 次元心エコー図法では右室の形態を表現することが可能であり、2 次元心エコー図法よりも右室の容量を正確に算出することができる

(図 6)。3次元心エコー図法での右室容量計測は心臓 MRI 法による精度検定がなされており、過去の報告について表 2 にまとめた<sup>22-24</sup>。過去の報告ではいずれも両者に良好な相関を認めているが、右室容量は 3次元心エコー図法で過小評価する傾向がある。過去の報告では Kim らの報告の収縮末期容量を除いてすべて心臓 MRI 法で求めた容量の方が有意に大きいという結果であった。しかし、いずれの報告でも RVEF については心臓 MRI 法との有意差は認められないという結果であった。これらの報告から、3次元心エコー図法を用いた RVEF の測定は信頼に値するものとして臨床的に用いられている。しかし、本法で求められるのは容量のみであり、右室の各部位における壁運動を定量的に評価することは不可能である。前述のような右室の解剖学的特徴や収縮様式を考慮すると、右室各部位によって動きが異なると考えられる。また、肺動脈性肺高血圧症では右室の基部と心尖部で右室機能低下の程度が異なるという報告や<sup>25</sup>、自由壁側と中隔側で機能低下の程度が異なるという報告がある<sup>26</sup>。先天性心疾患においても Fallot 四徴症術後の右室機能評価で、心尖部では流入路や流出路と比較してリモデリングの程度や駆出分画改善の程度が異なるという報告がある<sup>27</sup>。右室機能低下疾患においては右室全体の収縮能のみならず局所収縮能の評価も重要であることが示唆される。

#### 1-4 スペックルトラッキング法およびストレイン値について

これまで右室壁運動に対する定量評価の重要性について述べたが、同様のことは左室に



対しても言える。心エコー図はリアルタイムに心臓の動きを観察できる非常に有用な検査であるが、過去の検査と比較する、検査結果を他人と共有する、などのためにエコーから得られる心臓の動きを数値化、定量化するということが常に求められてきた。スペckルトラッキング法はそのような定量評価を実現する新しい手法として登場し、客観的な定量評価をなし得るものとして研究および臨床現場において活用されるようになった。

ここでスペckルトラッキング法の原理について説明する。スペckルとは粒状構造のことで、レーザーのように干渉性の良い光が粗面の微小な凹凸で散乱し、多数の反射波が互いに干渉し合い、強めあったり弱めあったりして生ずる明暗の斑点模様のことである(図7)。心エコー画像では心筋実質で小さな点状のエコーとしてみられ、実際の組織構造とは一致せず、スペckルノイズまたはスペckルパターンと呼ばれる。スペckルトラッキング法はこの細かなスペckルを「パターンマッチング法」で自動追跡する方法である。パターンマッチング法とは画像処理技術の一法で、前フレーム画像で微小領域(テンプレート)を設定し、次フレーム画像において前フレームで設定したテンプレートと最も一致したスペckルを探索して移動距離と移動方向を求めるものである(図8)。実際の2次元心エコー画像をトラッキングするにはまず画像上に動きを追跡したい関心領域(region of interest, ROI)を設定する。するとROI中に複数のテンプレートが自動的に設定され、それぞれの局所画像がどのように移動したかが計算される。テンプレートは約1cm四方であり、前述のパターンマッチング法により次フレームでテンプレートの行先を探索する。前フレームテ

ンプレートの中心位置から次フレームテンプレートの中心へのベクトルがモーションベクターと定義される。このフレーム間のパターンマッチングを1心拍にわたって、すべてのテンプレート、すべてのフレームで繰り返し行うことで、関心領域の心筋すべての詳細な動きを計算することができる。スペックルトラッキング法は角度依存性がなく、あらゆる方向に追跡が可能のため、左室短軸像においては円の中心に向かう壁厚(radial)方向、円周(circumferential)方向の追跡が可能であり、左室心尖部像では長軸(longitudinal)方向への追跡が可能である(図9)。ただしスペックルトラッキング法は心筋の動きを追跡するものであり、心筋の動きを定量化するにはトラッキング結果を用いたさらなる計算が必要である。ストレイン(歪み)値はその代表で、心筋局所機能を表す指標として用いられる。ストレイン値は拡張末期時点の2点間距離(L(0))と各フレームでの2点間距離(L(t))から以下の式に基づき計算される。

$$\text{ストレイン} = (L(t) - L(0)) / L(0) \times 100(\%)$$

正常の状態下では、壁厚が増加する radial 方向のストレイン値は正の値となり、心筋長が短縮する circumferential 方向および longitudinal 方向のストレイン値は負の値となる。すべてのフレームにおいてストレイン値を算出すると、収縮期において最も壁厚が増加した、または心筋が収縮した時点を知ることができる。この点での収縮期最大ストレイン値がその部位における心筋収縮力を示す指標として用いられる。実際のスペックルトラッキングによって得られた時間-ストレイン曲線を図10に示す。

このスペックルトラッキング法は2次元心エコー図法で撮影されるBモード画像を使用する方法であるため、2次元スペックルトラッキング法と呼ばれる。2次元スペックルトラッキング法の限界として、立体的な心筋の構造及び収縮動態を2次元画像で表現するため、短軸像で観察されている画像において、フレームごとに異なる断面を見ている可能性(スループレーン現象)などがあつた。近年は超音波装置の進歩により3次元心エコー図法が登場し、前述のように右室の容量解析も可能となつた。スペックルトラッキング法においても3次元画像を用いた3次元スペックルトラッキング法(three dimensional speckle tracking imaging, 3D-STI)が登場し、1画像で立体的な心臓の動きを表現できるようになつた。

3D-STIではテンプレートとして立方体の画像が使用される。2次元と同様にパターンマッチング法を用いて前フレームから次フレームへのテンプレートの動きを追跡するが、スペックルの探索範囲は2次元(X軸、Y軸)から3次元(X軸、Y軸、Z軸)に拡大される(図11)。

図12に左室の3次元パターンマッチングの原理を示す。また、実際のソフトを使用した3次元スペックルトラッキングの様子を図13に示す。この3D-STI法でも2次元と同様にストレイン値の計算が可能であるが、3次元特有の指標として心内膜面面積変化率(area change ratio, ACR)を算出できる。ACRでは測定するのが2点間距離ではなく、面積である。図14にACRの算出方法を示す。ACRは心筋の縦軸方向ストレイン(longitudinal strain, LS)と横軸方向ストレイン(circumferential strain, CS)の両方を加味した指標となり、正常な状態下では負の値をとる。また、3D-STI法によりLSおよびCSも算出可能である(図15)。

## 1-5 新しい右室機能評価法の開発

これまで述べたような右室機能評価の問題点を踏まえ、右室壁運動を定量的に評価する方法が必要であると考えた。上述のとおり左室においては壁運動の定量的評価法として、2次元および3次元スペックルトラッキング法が用いられるようになり、各部位の壁運動を詳細に検討することが可能となった<sup>28-30</sup>。また、右室においても2次元スペックルトラッキング法を用いた壁運動評価について報告されるようになったが(図16)<sup>31</sup>、他の手法と同様に2次元画像からは複雑な構造の右室全体を評価することが困難であり、常に研究の限界点として挙げられている。そこで我々は左室用の3D-STIソフトを用いて正常例および右室機能低下疾患例において右室の局所壁運動の定量的評価を行い、3D-STIが右室においても応用可能であることを発表した<sup>32</sup>。この先行研究を踏まえて、右室の形態を正確に表現可能な右室専用の3D-STI用ソフトを東芝メディカルシステムズ社と共同研究開発(筑波大産学共同研究 OGE23032)するに至った。

## 第2章 目的

本研究の目的は3次元スペックルトラッキング法を用いた右室機能評価の新しい手法を開発し、その信頼性について精度検定を行うことである。また、同手法を臨床例に適用し、疾患例における正常例との差異を検討することである。

## 第3章 右室用3次元スペクルトラッキング(3D-STI)法

### 3-1 新たなソフトの特徴

現在市販されている3D-STI用ソフトは左室の解析を行うために作られており、左室の楕円体形状に合わせて心室内の軸は流入路と心尖部を貫く1本に設定されている。しかし、1-2で述べたとおり、右室は流入路と流出路が室上稜で大きく隔てられているため、流入路側と流出路側で異なる軸を設定する必要がある。そこで右室の解剖学的な特徴を踏まえ、右室の3部位を表現できる新しいソフトを開発するに至った。本ソフトでは流入路から心尖部に向かう軸と流出路から心尖部に向かう軸を設定することが可能であり、開口部が1つとなる左室用ソフトとは異なり、流入路と流出路の2つの開口部を擁する右室の形態に類似した立体を構成することができる。新しい方法で構成された右室形態に対して現在市販されているソフトにも用いられている3D-STIの原理を当てはめることにより、右室心内膜面の3D-STIを実現した。以下に3D-STIの原理および新しいソフトの使用方法について述べる。

### 3-2 右室用3D-STIの原理

設定された拡張末期の右室心内膜面にトラッキングポイントが分布しており、各ポイントが次のフレームにおいてどの方向に移動するのかを検出する。その際、隣のポイントの

移動情報も加味して移動方向を決定する。ポイントの移動方向決定にはテンプレートマッチングテクニックを使用し、10×10×10 mm 大の四方形のテンプレートの移動方向を各フレームで決定する。これはすでに市販されている左室用3D-STIソフトと同じ原理である<sup>29</sup>。3次元でのマッチング原理に関しては1-4 および図 10 でも解説した。最後にフレームとフレームの間を補完するために3D補完アルゴリズムを使用することにより、1心周期の右室心内膜面の動きを完成させる。

### 3-3 3D-STI用のデータ収集と右室3次元像の構築

超音波診断装置は東芝メディカルシステムズ社製のARTIDA®を使用し、3次元用超音波プローブは2.5 MHzマトリックスアレイプローブを用いて記録を行った。

得られた3次元画像データをプロトタイプソフト(東芝メディカルシステムズ社製)を用いて解析した。初めに3次元画像をソフトで読み込み、心尖部四腔像断面(図 17A)、右室矢状断面(図 17B)、右室心尖部(図 17C1)、右室短軸断面(図 17C2-4)を確認する。続いて、それぞれの断面画像において三尖弁レベル、心尖部レベル、室上稜レベル、左室付着位置、流出路位置を決定する(図 18)。その後各断面において心内膜面をトレースし、右室心内膜面の拡張末期輪郭を設定する。設定された拡張末期輪郭を図 19 に示す。右室心内膜面は右室体部、流入路、流出路の3つの部分から構成されている。本ソフトでは自由壁側が基部前壁、中部前壁、基部側壁、中部側壁、基部下壁、中部下壁、心尖部および流出路の8分画、

中隔側は基部前壁中隔、中部前壁中隔、基部後壁中隔、中部後壁中隔、心尖部中隔および流出路中隔の6分画、合計14分画について評価が可能である。それぞれの部位は図19内に示した。

#### 3-4 3D-STIにより評価可能な指標

左室に対しては3D-STIによって心筋収縮を定量評価する方法としてlongitudinal strain (LS)、circumferential strain (CS)、radial strain (RS)、area change ratio(ACR)を用いることができる。それぞれの指標については1-4 スペックルトラッキングの項にて述べた。

右室用3D-STIソフトでは右室心内膜面縦軸方向の距離変化率であるLS、横軸方向の距離変化率であるCS、心内膜面面積変化率であるACRを右室収縮の指標として用いた。右室は左室に比べて壁厚が薄く、壁厚増加率の測定が困難であることからRSは算出しなかった。また、すべての部位のACR、LS、CSをそれぞれ平均したものをglobal ACR、global LS、global CSとして算出した。プロトタイプソフトでは各指標について時間-ストレイン曲線が得られる(図20)。

また3D-STIソフトではフレームごとに右室容量も算出される。これは心内膜面を構成する立体の体積を計算することによって求められる。最も大きい拡張末期容量と最も小さい収縮末期容量から右室駆出分画が算出される(図21)。



## 第4章 超音波クリスタルによるストレイン値精度の検定

実験動物を用いて、3D-STI で測定可能なストレイン指標の精度について検討を行った。

### 4-1 方法

#### 1) 動物準備

実験動物は雄のヒツジ(サフォーク種; ジャパンラム社, 広島)合計 10 頭(体重  $27.5 \pm 6.3$  kg)を使用した。本研究における動物実験は筑波大学動物実験取扱規程に従い、筑波大学動物実験委員会の承認を得て行った。チアミラールナトリウム 10-15 mg/kg 静脈内注射にて麻酔導入、気管内挿管し、人工呼吸器管理とした。全身麻酔導入後にベクロニウム 4 mg を静注して筋弛緩を得た。麻酔維持にはイソフルラン(1.5-2%)および酸素を用い、1 回換気量 10-15 ml/kg、呼吸回数 15-20 回/分の間欠的陽圧換気を行った。麻酔深度は心腔内圧、および心拍数から適宜調整した。心拍数確認および 3 次元心エコー図画像記録用に心電図モニターを装着した。両心室圧および両心室の圧変化率(dP/dt)を測定するため、頸静脈および大腿動脈から 5 Fr コンダクタンスカテーテル(Millar®社製, テキサス州ヒューストン, アメリカ)を右室内、左室内にそれぞれ挿入した。コンダクタンスカテーテルは専用ソフト (Lab chart v7 Japanese、Millar 社製) を搭載したパーソナルコンピューター (Versa Pro、NEC 製) に接続され、持続的に両心腔内圧の記録を行った。

## 2) 超音波クリスタル植え込み

超音波クリスタル実験の外科手技は全て、ヒツジ実験の経験が豊富な本学医学医療系循環器外科榎本佳治講師によって行われた<sup>33</sup>。

まず胸骨正中切開による開胸後、心膜切開を行い心表面を露出した。続いて目視により右室流出路、流入路の位置を確認し、各クリスタル間の距離が約 1.5~2.0cm となるようにクリスタルの挿入位置を決定し、マーカーペンで右室心筋表面にマーキングを行った。径 2mm の超音波クリスタル(Sonometrics 社製, オンタリオ州, カナダ)を使用し、いったん心腔内に挿入した後に牽引し、5-0プロリール(エチコン社製, ニュージャージー州サマービル, アメリカ)を用いたタバコ縫合により右室心内膜面に固定した。基部前壁、中部前壁、基部側壁、中部側壁、基部下壁、中部下壁、および流出路にそれぞれ格子状にクリスタルを挿入した(図 22、23)。一度の実験で使用可能なクリスタル数に限りがあったため、個体ごとに異なる部位に植え込みを行った。個体ごとの植え込み部位はそれぞれヒツジ No1, 2 では側壁、基部前壁および流出路、No 3, 4 では側壁と前壁、No 5-7 では下壁、側壁と流出路、No 8-10 では下壁と前壁とした。

## 3) 心エコー図記録

良好な画像取得のため剣状突起下の腹膜を一部切開し、経横隔膜的に画像を取得した。3次元右室画像は心尖部にプローブを当て、心電図同期下に 6 心拍加算で取得した。まず 2

次元画像で流出路、流入路の描出ができていることを確認し、右室全体が画角に収まるように調整した。続いて超音波装置に装備されている3次元画像取得モードを使用して心電図同期下に3次元画像を取得した。撮影した画像はその場で描出範囲を確認し、右室全体が撮影されていない場合はプローブを当てる部位や向きを微調整し、再度画像取得を行った。超音波フレームレートは30-40 Hzに設定した。

2次元心エコー図法では5 MHzのプローブを用い、Modified Simpson法を用いて、左室拡張末期容量、左室収縮末期容量、左室駆出分画を測定した<sup>34</sup>。また、右室径および右室機能評価もガイドラインの標準的な方法に従い測定した<sup>21</sup>。測定項目は右室径(長軸、乳頭筋レベル、基部)、FAC、TAPSE、TV-S'とした。

#### 4) 実験プロトコール

超音波クリスタルのデータ記録は対応する心エコー図画像取得の直後に施行した。全てのデータ記録は後述する負荷試験度に動物の呼吸停止下で行った。

実験プロトコールの概要を図24に示す。ベースラインでの記録の後、右室後負荷を増大させるため、一時的な肺動脈絞扼を行った。肺動脈絞扼は、中等度と高度の2段階で行った。中等度肺動脈絞扼では右室収縮期圧が左室収縮期圧の50~75%になるように肺動脈絞扼を行った。持続的に記録している右室心内圧曲線からベースラインでの右室収縮期圧を確認し、目標右室圧を計算した。そして肺動脈絞扼を開始し、目標右室圧に達するまで絞

扼を強め、目標右室圧に達した時点で絞扼力を維持した。その右室圧が維持できているか右室心内圧曲線を確認しながら各種記録を行った。高度肺動脈絞扼では左室心内圧曲線および右室心内圧曲線を目視し、中等度肺動脈絞扼時よりも強く絞扼を行って右室収縮期圧が左室収縮期圧と同等になるまで絞扼し、維持した。右室圧と左室圧が同等であることを確認しながら各種記録を行った。また、心収縮力を低下させるため $\beta$ 遮断薬であるプロプラノロールを投与した。右室心内圧曲線でベースラインの右室  $dP/dt$  を確認し、25%以上の低下となる目標  $dP/dt$  値を計算した。プロプラノロールは目標  $dP/dt$  となるまで  $4-8 \mu\text{g/kg/min}$  で投与し、右室  $dP/dt$  が目標値を維持していることを確認しながら各種記録を行った。それぞれの負荷は10分以上間隔をあげ、心拍数や心内圧がベースラインと同等の状態に回復したことを確認してから次の負荷を行うようにした。

## 5) 超音波クリスタル解析

### 超音波クリスタル位置の確認

すべての記録が終了した後、KCl 大量投与により心臓を拡張末期で停止させ、超音波クリスタルが挿入されたまま心臓を切り出した。超音波クリスタルの挿入位置を目視し、各クリスタルの挿入位置やクリスタル間の距離が適切であったことを確認した(図 23)。

### 超音波クリスタルデータの解析

超音波クリスタルによって得られた時間-距離曲線を専用ソフト(SonoSOFT®, ソノメトリクス社製)によって解析した(図 25)。格子状に植え込んだ超音波クリスタルの記録から縦軸方向ストレイン値(LS)、横軸方向ストレイン値(CS)を算出した。ストレイン値は  $(L(t)-L(0))/L(0)$  の式より求めた。L(0)は拡張末期 2 点間距離、L(t)は収縮末期 2 点間距離である。また、各部位の面積変化率(ACR)を算出するために、SonoSOFT の機能を用いて横軸方向の時間-距離曲線(図 24A)と縦軸方向の時間-距離曲線(図 24B)を掛け合わせ、時間-面積曲線を作成した(図 24C)。ACR は LS や CS と同様に拡張末期面積(A(0))および収縮末期面積(A(t))を用いて  $(A(t)-A(0))/A(0)$  の式より求めた。時間-距離曲線が明瞭に記録されていない部位は解析から除外した。

## 6) 3D-STI 解析

先述した右室専用の 3D-STI プロトタイプソフト(東芝メディカルシステムズ社製)を用いて超音波画像のオフライン解析を行った。画像不良により拡張末期輪郭が設定できない部位や、トラッキングが不正確であると判断される部位は解析から除外した。

## 7) 再現性

3D-STI によって得られる各指標の検者内誤差を測定するため、同一検者による解析を 2 回行った。2 回の解析は少なくとも 1 か月以上間隔を開けた。また、検者間誤差の測定のため

め第 1 検者の結果を知らされていない第 2 検者による解析も行った。

## 8) 統計学的手法

連続変数は平均±標準偏差で示した。p 値は 0.05 未満を有意とした。超音波クリスタル法と 3D-STI 法で測定した数値の比較には、対応のある t 検定を用いた。両者の相関関係は線形回帰解析によって行い、両検査間の系統誤差の有無について Bland-Altman 法による解析を行った。再現性の検定には平均絶対誤差率を測定した。

様々な部位の各負荷状態におけるストレイン値の比較には SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., イリノイ州シカゴ, アメリカ) を使用し混合モデル解析を行い、有意差が認められた場合は Bonferroni 検定による各グループ間の比較を行った。血行動態指標や 2 次元心エコー図指標などに対しては 1 元配置の分散分析を行い、有意差が認められた場合は Tukey 検定による post hoc テストを行った。混合モデル以外の統計解析はすべて JMP 9.0.2 for Windows (SAS Institute, ノースカロライナ州キャリー, アメリカ)を用いた。

## 4-2 結果

10 頭のヒツジのうち実験途中で個体が死亡したものはいなかった。2 個体(No2, 6)において実験途中で心房細動が出現したため、電氣的除細動を行って洞調律化した。中等度肺動脈絞扼のデータについて事後解析で右室圧が適切に設定されていなかったため、ヒツジ No.

1 と No. 2 のデータは除外した。急性の高度な圧負荷に個体が耐えられず、極端な徐脈となるなど心停止の可能性が高くなったためヒツジ No. 7 において高度肺動脈絞扼のデータの収集ができなかった。プロプラノロール負荷はすべての個体で適切に施行できた。またすべての超音波クリスタルが適切な位置に挿入されていたため、挿入位置不適切によるデータの除外は行わなかった。

#### 1) 血行動態の変化および 2 次元心エコー指標

表 3 にベースラインおよび各負荷状態での血行動態指標および 2 次元心エコー指標の比較を示す。右室圧は中等度肺動脈絞扼および高度肺動脈絞扼でベースラインおよびプロプラノロール負荷より上昇した。しかし、中等度肺動脈絞扼と高度肺動脈絞扼では右室圧自体の有意差は認められなかった。一方で左室圧は高度肺動脈絞扼で低下する傾向を示し、右室圧と有意差が無くなった。

右室  $dP/dt$  はプロプラノロール負荷時のみ、その他の状態と比較して有意に低下した。心拍数はベースラインと中等度肺動脈絞扼で高く、高度肺動脈絞扼およびプロプラノロール負荷で低下した。

2 次元心エコー指標では、左室容量は中等度肺動脈絞扼および高度肺動脈絞扼状態において、ベースラインおよびプロプラノロール負荷より低下していた。また左室駆出分画はプロプラノロール負荷時に他より低下していた。一方、右室径については乳頭筋レベルでの

み高度肺動脈絞扼時にベースラインおよび中等度肺動脈絞扼より拡大した。右室収縮能指標である FAC には有意差が認められなかった。一方、TAPSE は高度肺動脈絞扼時に、TV S'は高度肺動脈絞扼およびプロプラノロール負荷時にベースラインに比較して有意な低下を示した。

## 2) 超音波クリスタルと 3D-STI の比較

超音波クリスタル法と 3D-STI 法を比較するために対応させた部位はのべ 155 部位であった。155 部位中、心エコー画像が不明瞭であったため適切なトラッキングがされず除外した部位が 14 か所、超音波クリスタルの波形にノイズが入ったため除外したのが 19 か所であったため、計 33 部位を除外し、ACR、LS、CS のそれぞれについてのべ 122 部位を比較することができた。

図 26 に解析可能なすべてのデータによる超音波クリスタル法と 3D-STI 法の比較散布図、および Bland-Altman 図を示す。ACR については両者の相関係数 0.83 で有意な相関が認められた。バイアス値は $-1.24 \pm 6.25\%$ であり、超音波クリスタル法で求めた ACR が 3D-STI 法によるものよりも数値が小さい(ストレインが大きい)という結果であった( $p=0.03$ )。LS については両者の相関係数が 0.80 で有意な相関であった。両者のバイアス値は $-1.75 \pm 5.27\%$ で ACR と同様に超音波クリスタル法による数値の方が小さい(ストレインが大きい)という結果であった( $p=0.0004$ )。CS では相関係数 0.77 で有意な相関であった。バイアス値



は $-2.45 \pm 5.31\%$ でやはり超音波クリスタル法の数値が小さかった( $p < 0.0001$ )。

続いて表 4 に各部位ごとの相関係数を示した。すべての部位で ACR、LS、CS ともに有意な相関が認められた。CS の中部下壁で相関係数が 0.55 とやや低い値をとったものの、その他の部位では相関係数 0.7 以上の強い正の相関が認められた。

### 3) 各負荷状態におけるストレイン値の変化

混合モデルを用いて解析したベースラインと各負荷状態の変化について図 27 に示す。

ACR、LS、および CS のいずれにおいても高度肺動脈絞扼、プロプラノロール負荷でベースラインと比較してストレインの低下を認めた。さらに高度肺動脈絞扼では中等度肺動脈絞扼およびプロプラノロール負荷と比較しても有意にストレインが低下した。一方、中等度肺動脈絞扼はベースラインと比較して ACR および LS の低下を認めたものの、CS の低下は有意ではなかった。

### 4) 各部位ごとのストレイン値および RVEF とストレイン値の関係

図 28A にベースライン時における各部位ごとの ACR 値を示す。全体の傾向として、基部から中部の自由壁側は流出路、中隔側、心尖部より大きく収縮していた。次に各部位ごとの LS および CS を図 28B, C に示す。LS では基部から中部の自由壁側が心尖部より大きく収縮し、CS では基部から中部の自由壁側が中隔側、心尖部より大きく収縮していた。

図 29～31 に各負荷状態における部位ごとのストレイン値を示す。中等度肺動脈絞扼下の ACR はベースラインと同様の傾向で、基部自由壁側が中隔や心尖部より大きく収縮していた。LS では群間有意差が消失し、CS では心尖部中隔が特に収縮が低下していた。高度肺動脈絞扼では CS でやや部位ごとの差が見られるものの、ACR と LS では群間有意差が認められなかった。プロプラノロール負荷時 ACR はベースライン時と同様自由壁側が中隔、心尖部、流出路より大きく収縮していた。LS では特に流出路のストレイン低下が著しく、CS では中等度肺動脈絞扼と同様に心尖部中隔の収縮が最も弱かった。

図 32 に 3D-STI によって得られた RVEF と global ACR、global LS、global CS の関係を示す。各 global ストレイン値は RVEF と有意な負の相関を認めたが、global ACR との相関が最良であった。

## 5) 再現性

3D-STI で得られた各指標の検者内誤差、検者間誤差はそれぞれ、ACR で 6.9%、7.7%、LS で 8.6%、11.1%、CS で 6.0%、8.6%であった。

## 第5章 心臓MRIによる右室容積測定に関する精度検定

第5章及び第6章の臨床研究については筑波大学附属病院倫理委員会の承認を得て実施し、患者へは文書による説明を行った上で同意書を取得した。

### 5-1 方法

#### 1) 対象

心臓MRIを撮影した各種心筋疾患(拡張型心筋症、肥大型心筋症、虚血性心筋症など)症例のうち、同日に心エコー図検査が行われた症例を対象とした。心房細動や期外収縮の多発などにより安定した6心拍加算ができない症例、および心エコー画像が不明瞭である症例は除外した。

#### 2) 心臓MRI撮影および解析

心臓MRIはPhilips社製1.5テスラの装置およびphased-array cardiac coilを用いて撮影した。標準的撮影法に従い、心電図同期下に10mmスライスで撮影した。各スライス撮影時には10~16秒の息止めをした。右室容量解析には安静時に取得した短軸像を用いた。

MRI画像の解析にはPhilips社製ViewForum®を用いた。撮影したMRI画像はDICOMファイルに変換して、ViewForumに取り込んだ。三尖弁輪を含む断面から、右室心尖部の

断面までの各断面において右室心内膜面をトレースし、ディスク法により右室容量を算出した(図 33)。まず拡張末期相の画像のみ右室心内膜面を手動的にトレースし、その他の時相は自動トレース機能を用いて、右室心内膜面を決定した。各フレームにおける心内膜面トレースはすべて目視で確認し、実際の心内膜面と大きくずれる場合は手動的に修正した。右室容量が最も小さくなる時相を収縮末期とし、得られた右室拡張末期容量(right ventricular end-diastolic volume, RVEDV)、収縮末期容量(right ventricular end-systolic volume, RVESV)、RVEF を解析に用いた。

### 3) 心エコー図および 3D-STI 解析

心臓 MRI 施行後に心エコー図を施行した。心エコー図は左側臥位で行い、左室心尖部よりやや外側よりプローブを当て、右室全体が画角に収まるように 3 次元画像を取得した。画像取得は呼気止め下で 6 心拍加算により行った。右室画像取得法は第 4 章と同様である。

3D-STI の解析方法は第 3 章で述べたものと同様である。ここでは 3D-STI によって得られた RVEDV、RVESV、RVEF を解析に用いた。

### 4) 統計学的手法

連続変数は平均±SD で示した。p 値 0.05 未満を有意とした。心臓 MRI および 3D-STI によって得られた RVEDV、RVESV、RVEF をそれぞれ比較し、比較には対応のある *t* 検

定を用いた。過去の報告より、心不全患者において右室駆出分画 35%未満が予後不良となる右室機能低下と定義されるため<sup>21</sup>、心臓 MRI 法での評価を基準として右室機能低下の検出に対する感度、特異度をそれぞれ算出した。

## 5-2 結果

### 心臓 MRI と 3D-STI との比較

心臓 MRI と 3 次元心エコー図法を施行可能であった 38 例のうち、心エコー画像が不良であったため 12 例を除外した。適切な画像を取得できた 26 例を解析対象とした (表 5)。

心臓 MRI 法と 3D-STI 法で算出した右室容量および RVEF の散布図を図 34 に示す。RVEDV は相関係数 0.83 で、両者のバイアス値は  $8.6 \pm 14.2 \text{ml}$  であった。RVESV は相関係数 0.82 で、バイアス値  $3.9 \pm 11.3 \text{ml}$ 、RVEF は相関係数 0.79 でバイアス値  $3.1 \pm 6.2\%$  であった。

RVEDV および RVESV はいずれも心臓 MRI 法で有意に大きい値が得られ、RVEF も心臓 MRI 法で有意に大きい値が得られた。しかし、両方法間の相関係数はいずれも 0.75 以上で強い正の相関が認められた。また、RVEF35%をカットオフ値とすると右室機能低下検出感度は 92.3%、特異度は 53.8%、正診率は 73.1%であった。

Global ACR、global LS、global CS と心臓 MRI による RVEF との相関を図 35 に示す。ACR、LS、CS のすべてにおいて global ストレイン値は心臓 MRI 法によって計測された RVEF と有意な負の相関を示した。

## 第6章 正常例と肺動脈性肺高血圧例でのストレイン値の比較

### 6-1 方法

#### 1) 対象

正常対照 32 例および肺動脈性肺高血圧患者 27 例を対象とした。心房細動および期外収縮多発により安定した画像取得ができない症例および画像不良により解析不能であった症例は除外した。

#### 2) 心エコー図および 3D-STI 解析

対象者すべてについて第 5 章と同様の方法で右室 3 次元画像を取得した。3D-STI も同様の方法で行った。3D-STI より得られる ACR、LS、CS について解析を行った。

#### 3) 統計学的手法

連続変数は平均±SD で示した。p 値 0.05 未満を有意とした。正常群と肺高血圧群の比較および各部位間の比較には一元配置の分散分析を行い、有意差が認められた場合は Tukey 検定による post hoc テストを行った。肺高血圧群の推定右室圧が 75 パーセンタイル値以上の症例を高度肺高血圧群、それ未満の症例を中等度肺高血圧群とした。正常群と中等度肺高血圧群、高度肺高血圧群との比較でも同様に一元配置の分散分析を行った。

## 6-2 結果

### 1) 患者基本情報及び2次元心エコー指標

正常群は32例中7例を、肺高血圧群は27例中2例を画像不良により除外し、正常群25例および肺高血圧群25例について解析を行った。表6に正常群および肺高血圧群の患者背景及び2次元心エコーデータを示す。肺高血圧群で女性が多い傾向があり、体格は有意に小さかった。体表面積補正をすると、左室径、左室駆出分画に有意差はなかった。一方右室径は肺高血圧群で有意に大きく、TAPSE、TV-S'およびRV FACは肺高血圧群で有意に低下していた。

肺高血圧群の推定右室圧75パーセンタイル値は85 mmHgであったため、推定右室圧85 mmHg以上の症例を高度肺高血圧群(n = 6)、85 mmHg未満の症例を中等度肺高血圧群とした(n = 19)。

### 2) 右室容量およびストレイン値の比較

まず初めに3D-STIによって得られたRVEDV ( $46.7 \pm 13.2$  ml vs  $108.8 \pm 33.2$  ml,  $p < 0.0001$ )およびRVESV ( $27.1 \pm 8.4$  ml vs  $75.8 \pm 31.2$  ml,  $p < 0.0001$ )は肺高血圧群で有意に大きく、RVEF ( $44.0 \pm 6.2\%$  vs  $31.6 \pm 10.6\%$ ,  $p < 0.0001$ )は有意に低下していた。次に3D-STIによって得られたglobal ACR、global LS、global CSについて図36にグラフを示す。右室global ACR、global LSは肺高血圧群で有意に低下していたが、global CSは両群

間で差がなかった。各部位ごとのストレイン値の比較を表 7 に示した。ACR および LS では基部、中部の自由壁、中隔はすべて肺高血圧群で低下していた。心尖部中隔は LS のみ有意に低下していた。心尖部自由壁側および流出路では両群間に有意差は認めなかった。CS についてはすべての部位で有意差が認められなかったが、自由壁側では肺高血圧群でややストレインが低下している傾向があった。

次に肺高血圧群を中等度肺高血圧群と高度肺高血圧群に分けたストレイン値を図 37 に示した。高度肺高血圧群では正常群と比較して ACR、LS、CS のいずれも有意にストレインが低下していた。中等度肺高血圧群では ACR と LS のみが正常群と比較して低下していた。

### 3) 各部位ごとのストレイン値

図 38、39 に正常群および肺高血圧群における各部位ごとのストレイン値を示した。各ストレイン値は正常群、肺高血圧群共に分散分析で有意差を認め、図に示す部位間で有意差が認められた。今回のサンプルでは前壁、心尖部、流出路が下壁や側壁よりもストレインが小さい(収縮が弱い)という結果であった。正常群と肺高血圧群ではその傾向に明らかな差は見られなかった。



## 第7章 考察

本研究では3次元スペックルトラッキング法を用いた新しい右室機能評価法についてその信頼性検証と臨床例への応用を行った。3D-STI用ソフトは現在左室用のみが市販されており、右室専用ソフトの開発は世界に先駆けたものである。動物実験によるストレイン値の精度検定では超音波クリスタル法と有意な相関を示し、本ソフトによるストレイン値測定の有用性が示された。また、心臓MRI法との比較による右室容量の精度検定では容量および駆出分画に関して有意な相関を示した。但し、ストレイン値は超音波クリスタル法より右室3D-STI法で小さくなり、容量は心臓MRI法より小さく測定されるという誤差が認められた。正常対象と肺高血圧症例で本法によるストレイン値の比較を行ったところ、肺高血圧群で正常例と比較して面積変化率と縦軸方向ストレインの有意な低下を認めたが、横軸方向では有意な差は認められなかった。以下に精度検定の方法や結果について考察する。

### 7-1 超音波クリスタルによるストレイン値の精度検定

超音波クリスタル法は2点間距離を実測することにより心筋収縮動態を評価する方法で、これまでも3D-STI法の精度検定に用いられてきた<sup>29,30</sup>。超音波クリスタル法は実測であることから正確なストレイン値を算出することが可能であり、右室専用ソフトに対しても最

適な精度検定法であると考えられる。

今回は自由壁側にクリスタルを植え込み、精度検定を行った。プロトタイプソフトで自由壁側は前壁、側壁、下壁、流出路に分けられるため、それぞれ該当する位置にクリスタルの植え込みを行った。中隔側は植え込みが手技的に困難であること、心尖部は該当する面積が狭く、クリスタル間距離が短くなってしまふことから誤差が大きくなってしまふことを考慮し、精度検定の対象としなかった。

各部位における超音波クリスタル法と 3D-STI 法での比較では、ほぼ妥当な相関が得られており、再現性も良好なことから、このソフトによって得られる ACR、LS、CS は信頼に値すると判断される。しかし、Bland-Altman プロットの許容範囲が比較的広い結果になった。その一因としてクリスタルの心内膜面への固定が不十分な場合があり、超音波クリスタル法での測定誤差があった可能性が考えられる。また、クリスタル法は植え込んだ部位の数値が直接示されるのに対して、3D-STI 法は該当部位全体の平均値が算出されることから、比較部位が完全には一致していないため誤差が生じる可能性がある。

## 7-2 各負荷によるストレイン値の変化

肺動脈絞扼では中等度から高度と徐々に ACR と LS が低下していった。CS に関しては中等度肺動脈絞扼では低下する傾向が見られたものの、有意差はなく、高度肺動脈絞扼で有意に低下した。個体ごとにみると、肺動脈絞扼時にストレイン値がやや充進するものも

認められた。急性肺動脈絞扼により心拍出量は瞬時に低下するが、右室が拡大することにより Frank-Starling 機構を介して心室の収縮力は増大する。さらに Anrap 効果という遅発性の収縮反応も出現し、心収縮が維持される<sup>35</sup>。これに対して、後負荷の増大による心拍出量抑制と圧受容器反射による心拍出量抑制が起こる。このように急性肺動脈絞扼に対する右室の反応は収縮を亢進させる系と抑制させる系の総合作用として現れる。今回は右室の  $dP/dt$  も測定したが、肺動脈絞扼時に  $dP/dt$  が上昇する個体と低下する個体があり、亢進系が優位となる場合と抑制系が優位となる場合があることが推察される。また、特に中等度の肺動脈絞扼において LS が低下しても CS の低下が軽度である原因としては左室と同様、後負荷上昇に対する右室心筋の傷害が心内膜側から及ぶことが原因として考えられる。右室心筋は 2 層構造であり、内側が縦方向の心筋走行で主に縦軸方向の収縮に寄与し、外側が主に横軸方向の収縮に寄与していることから、圧負荷に対して内膜側の収縮を反映する LS が先に低下することは理に適っていると考えられる。高度肺動脈絞扼では右室筋外層まで心筋傷害が及んでいると予想される。

プロプラノロール負荷では中等度肺動脈絞扼と同程度の LS 低下が見られたが、CS の低下はプロプラノロール負荷時の方が大きかった。 $\beta$  遮断薬の心筋収縮に対する陰性変力作用は心筋の内層、外層のどちらにも同等に及んでいると考えられた。

### 7-3 各部位ごとのストレイン値

著者は過去の右室 3DSTI に関する報告で右室の部位ごとに収縮の程度が異なることを報告した<sup>32</sup>。今回の新しいソフトではすべての部位についてストレイン値を比較し、部位ごとの差異を検討した。以前の報告では臨床例での検討であること、自由壁側のみでの検討であること、右室分画の設定が異なることから単純な比較は難しいものの、自由壁側の基部が流出路と比較して大きく収縮しているという結果は一致していた。右室の収縮はふいご様運動と形容されるように、一様な収縮ではなく、部位ごとに程度が異なることが示唆された。

負荷状態下での各部位におけるストレイン値では高度肺動脈絞扼において、ACR と LS の群間有意差が消失していた。ベースラインで部位ごとに収縮の程度に差があったことを考えると、もともと収縮が良好である部位で、よりストレイン値低下の程度が大きいということが推測される。CS では有意差が残存したことから、主に右室縦軸方向に関して後負荷上昇による影響の程度が部位によって差があると考えられる。部位ごとの影響が異なることは過去にも同様の報告がある<sup>25,26</sup>。これらの報告では 2 次元心エコー図を用いた解析のため基部と心尖部、自由壁と中隔側、といった比較にとどまっているが、本法を用いると右室のすべての部位を包括的に比較することができ、本法の有用性が示唆された。また、中等度肺動脈絞扼では縦軸方向のストレイン値に差がないものの、ACR、CS には有意差が認められた。これは縦軸方向のストレイン値が均一化する、すなわち同方向ストレインが先に低下することを意味しており、後負荷増大に対して心内膜側が鋭敏に反応することが示唆される。一方プロプラノロー

ル負荷では LS でも自由壁側に対して流出路の収縮が悪く、 $\beta$  遮断薬による陰性変力作用による心筋収縮力低下では、部位ごとの影響の程度が異なることが明らかにされた。

#### 7-4 心臓 MRI による右室容量の精度検定

心臓 MRI 法による右室容量計測は正確であることが過去に報告されており<sup>15)</sup>、いままでも 3 次元心エコー法の精度検定の対象として多く用いられてきたため、今回も右室容量計測の精度検定に用いた。

容量および駆出分画の比較では比較的良好な相関を得ることができたが、差異が認められる症例もあった。その理由として MRI では右室心内膜を明瞭に描出できることができるが、超音波では MRI と比較して不明瞭になることが多く、より内側で輪郭をトレースしている可能性がある。その結果心エコー図では容量が小さく計量されると考えられる。これは過去の精度検定でも同様であり、3 次元心エコー図では右室容量の過小評価の可能性を考慮する必要があると考えられる。また、臨床例では特に流出路の描出が不良になることが多いので、その部分のトラッキングがやや不良となり、結果として RVESV が MRI より大きくなってしまふことが多いと考えられた。また、MRI のスライス厚は 10 mm であり、超音波法に比べると長軸方向の空間分解能が劣る。そのことによる測定誤差も考慮する必要がある。ただし、過去の報告では容量は過小評価であるものの、駆出分画には差が出ていない。今回は駆出分画に関しても心臓 MRI 法が有意に高い数値となっており、右室駆出分

画の過小評価の可能性が高くなってしまう可能性がある。右室収縮低下検出の感度特異度はそれぞれ 92.3%、53.8%であり感度は良好なものの、特異度が劣る。本ソフトにおける容量計測は拡張末期の輪郭設定と自動トラッキング精度に依存しているため、良好な 3 次元画像の取得やトラッキングの用手的訂正などのソフトの改善により精度の向上が見られるかもしれない。また、各ストレイン値と心臓 MRI 法による駆出分画の比較ではいずれも良好な相関が見られており、容量が過小評価であるとしてもストレイン値により駆出分画を推定することが可能であると考えられる。

#### 7-5 正常例と肺高血圧例の比較

本ソフトの臨床応用として正常例と肺高血圧例で 3D-STI 解析を行った。肺動脈性肺高血圧症は右室拡大および右室機能低下を認める代表的な疾患であり、右室機能低下の程度が予後に影響を及ぼすことから<sup>6</sup>、右室機能評価の重要度が高い。右室機能を詳細に評価することにより、予後予測や治療効果判定などに役立つと考えられる。

ACR、LS、CS について解析を行ったところ、全体では ACR と LS のみに有意差があり、CS では有意差が認められなかった。このことから今回のサンプルでは、右室後負荷に対しては右室の縦軸方向ストレインが主に低下し、横軸方向ストレインは比較的保たれていると考えられる。ここで動物実験の結果も参照すると、前にも述べたように中等度肺動脈絞扼では LS のみ低下して CS は低下せず、高度肺動脈絞扼では LS、CS ともに低下するとい

う結果が得られている。今回の臨床例では肺高血圧群において肺高血圧の程度が中等度から高度の患者まで混在しているため、CSは有意差が出なかったという可能性が考えられる。実際に、有意差はないもののCSでも肺高血圧群で低下する傾向がみられる。そこで、肺高血圧群を中等度肺高血圧群と高度肺高血圧群に分けた分析を参照すると、高度肺高血圧群では正常群、中等度肺高血圧群と比較してCSも有意に低下していた。このことからわかるように肺高血圧が高度になるとLSのみならずCSまで低下するという可能性がある。右室のCSは2次元スペックルトラッキング法では得られない指標であることから、3D-STIによる評価が有用であると考えられる。

また、部位ごとにみると心尖部および流出路の動きは肺高血圧群でも正常群と有意差がなかった。解剖学的に心尖部は左室に固定されており、正常例においてもあまり大きく収縮していないこと、肺高血圧ではMc cornelサインに代表されるように左室心尖部に牽引され、右室心尖部が比較的良く動くことが原因として考えられる。また、流出路に関しても正常例でもあまり収縮が大きいことが原因として考えられる。このことから肺高血圧例の壁運動に関しては主に基部と中部に注目すればよいということが示唆された。過去の報告でも急性肺塞栓症において中部自由壁のストレイン値低下が予後予測に有用であるとの報告があり<sup>36</sup>、今回の結果と矛盾しない。しかし、心尖部については正常群と比較して肺高血圧群で有意に低下するという報告もあり<sup>37</sup>、部位ごとの検討は今後より大きなサンプル数での検討が必要であると考えられる。

## 7-6 本法の限界と今後の展望

本研究では右室専用 3D-STI ソフトの精度検定を行い、右室容量、局所壁運動異常について信頼性のあるソフトであることが示された。本法の限界としては、まず、エコーでの右室描出不良例に対しては施行困難であることが挙げられる。特に流出路は描出不良例が多いため、今後連続症例での実現可能性を検定する必要がある。また、プロトタイプソフトの段階であるため、トラッキングの精度が不十分で、正確な壁運動の検出ができていない可能性も考えられる。3D-STI によって得られた数値を利用する際はトラッキングが妥当であるか目視でよく確認する必要がある。その他の問題点としては 6 心拍加算でも 3 次元 volume rate が 35 未満であることがほとんどなため、時間分解能がまだ不十分である点が挙げられる。特に動物実験では心拍数が早く、一心周期に対するフレーム数が少なくなってしまうため、収縮末期時相を捉えられず最大ストレイン値が過小評価される可能性がある。また、時間分解能の上昇によりストレインレートの解析も可能になると考えられ、より詳細な右室機能評価ができるようになるかもしれない。

また、現時点ではストレイン値や容量計測の精度検定におけるバイアス値について、検者内誤差、検者間誤差により生じている可能性も否定できない。この問題を克服するためには、より多くの例における検討を行い、検者内誤差、検者間誤差のさらなる軽減に努める必要があると考えられる。

今後の展望としては臨床例での応用を進めていく必要がある。右室機能評価の重要性は

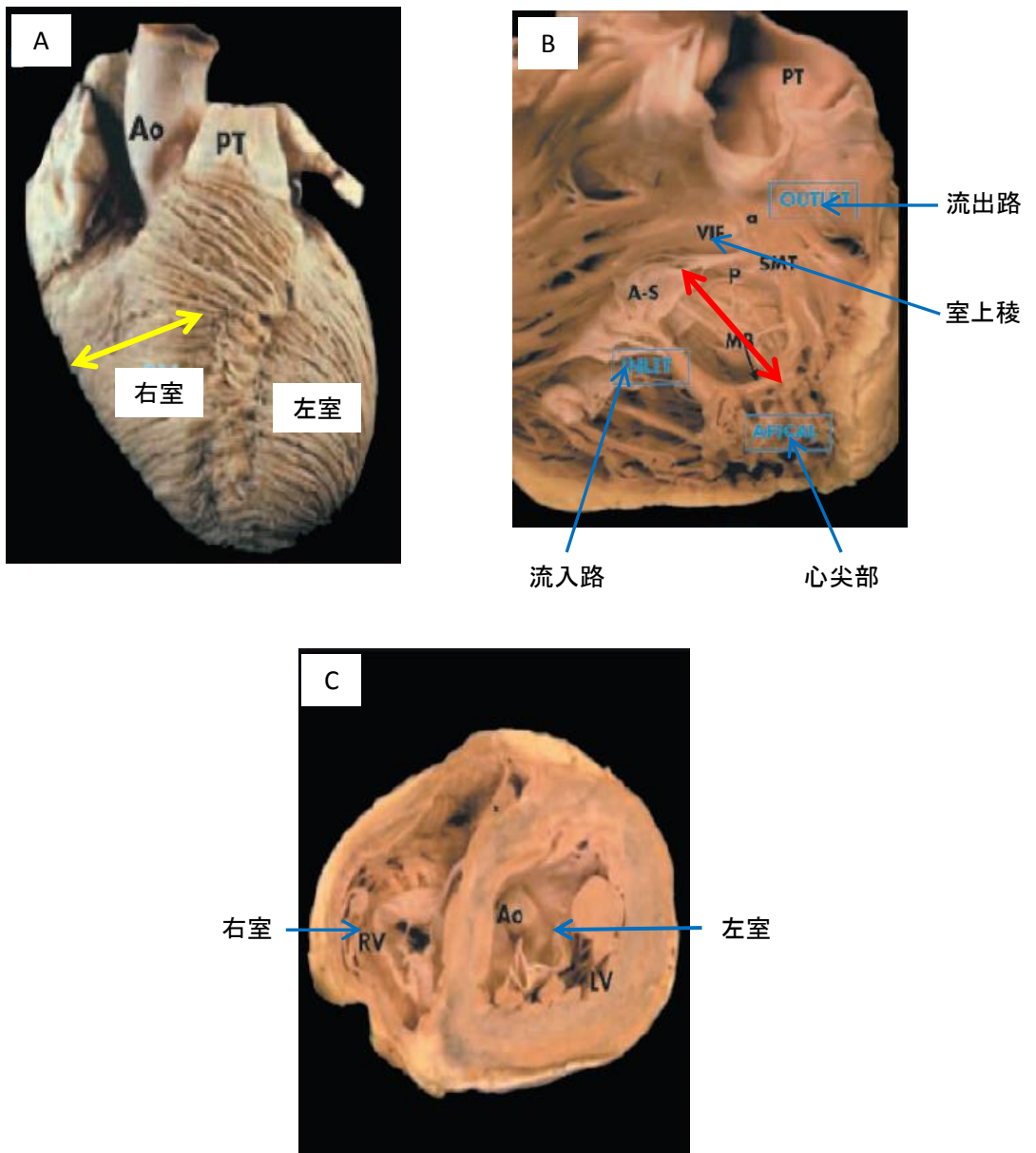


横断的評価のみならず、長期予後に関わるため、各種疾患における予後予測に有用である可能性がある。本論文でも取り上げた肺高血圧症は、内科的治療法の進歩により確実に予後が改善している疾患であり、今後患者数が増加していくと考えられる<sup>38,39</sup>。左室用の3D-STI法が肺動脈性肺高血圧症の予後予測に有用であったという報告もあり<sup>40</sup>、本法でも右室機能低下の層別化によるリスク評価が治療法選択、予後予測に有用であるかもしれない。同様に弁膜症症例の右室機能評価、左心不全患者の右室機能評価も予後予測に役立つ可能性がある。右室が特異的に障害される疾患として、患者数は少ないものの不整脈原性右室心筋症(ARVC)が挙げられる。本疾患では右室拡大及び右室機能低下が認められ、致死性不整脈により、若年性突然死が起きうる疾患である<sup>41</sup>。ARVCでは致死性不整脈予防のためのカテーテルアブレーション、植込み型除細動器などの治療が効果的であるため、早期診断が望まれるが、右室変性が軽度な病初期は診断が難しい。ARVCが疑われる症例に対して本法を適応することにより、右室局所壁運動異常を検出し、早期診断が可能となるかもしれない。

## 第8章 結論

右室専用3次元スペックルトラッキングソフトは、右室の局所壁運動を含めた詳細な右室機能評価を可能とし、多くの循環器疾患の診療に役立つことが期待される。

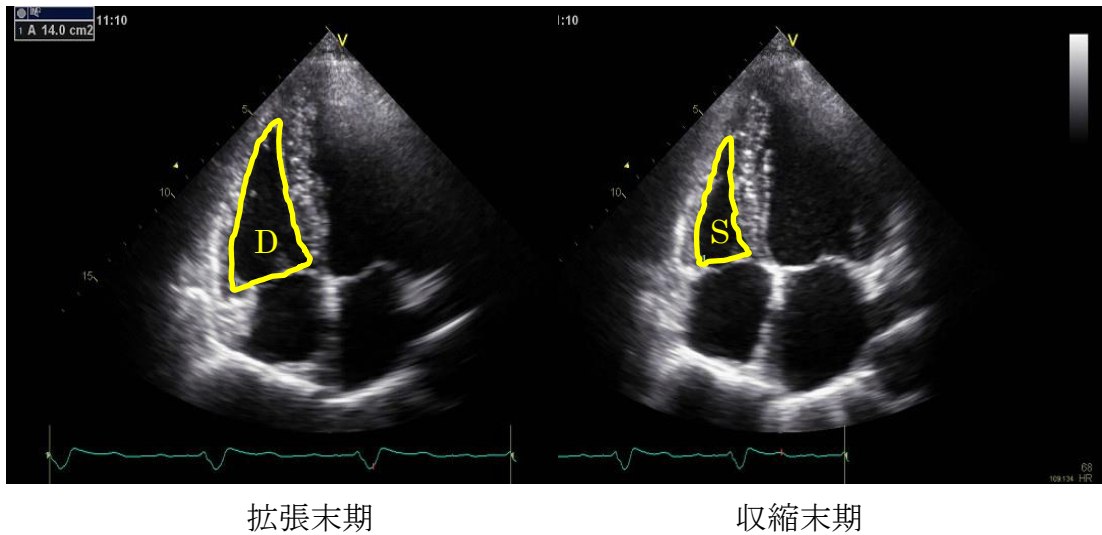
図1



### 右室の解剖図

A: 心外膜側からの外観を示す。右室は三角形を呈する。黄色矢印は心外膜側の横軸方向の心筋線維を示す。B: 右室を切り開き心内膜側から見た画を示す。流入路、心尖部、流出路および流入路と流出路を隔てる室上稜が確認される。赤色矢印は心内膜側の縦軸方向の心筋線維を示す。C: 横断面を示す。右室は左室に付着し三日月状を呈する。

図2

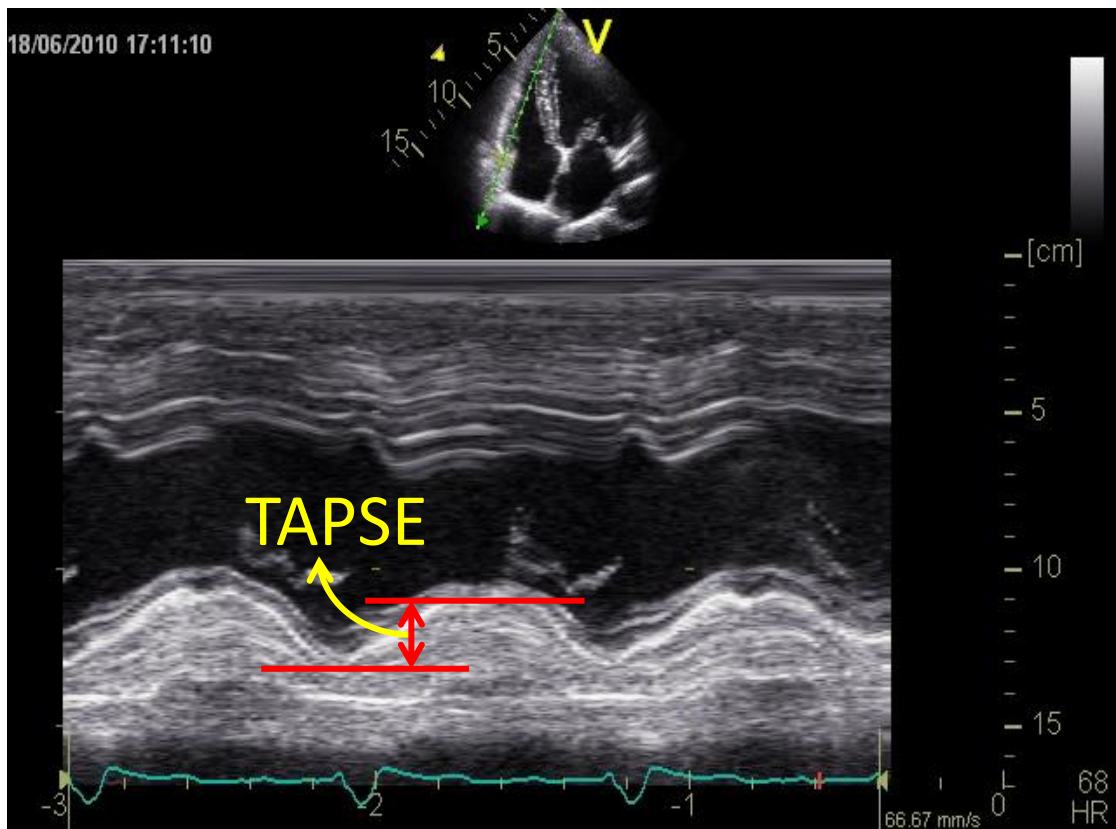


D : 拡張末期面積、S : 収縮末期面積  
 $FAC=100*(D-S)/D$  (%)

#### Fractional area change (FAC)の算出法

左図：拡張末期心尖部四腔像、右図：収縮末期心尖部四腔像を示す。それぞれ右室心内膜面をトレースし、その面積からFACを算出する。

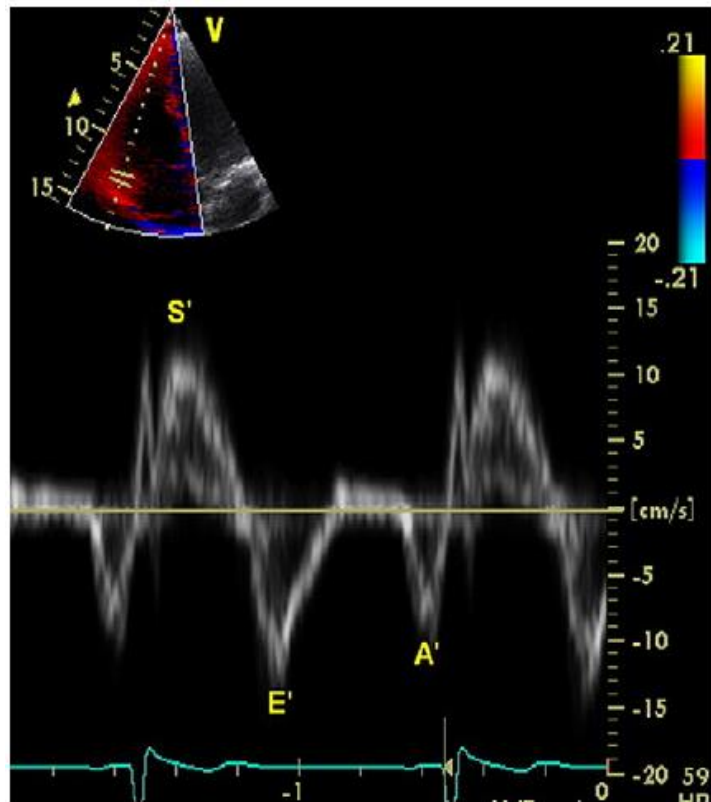
図3



### 三尖弁輪収縮期移動距離(TAPSE)の測定法

心尖部四腔像の三尖弁輪にカーソルを置き、Mモード画像を記録する。三尖弁輪の移動距離(図赤矢印)がTAPSEである。

図4

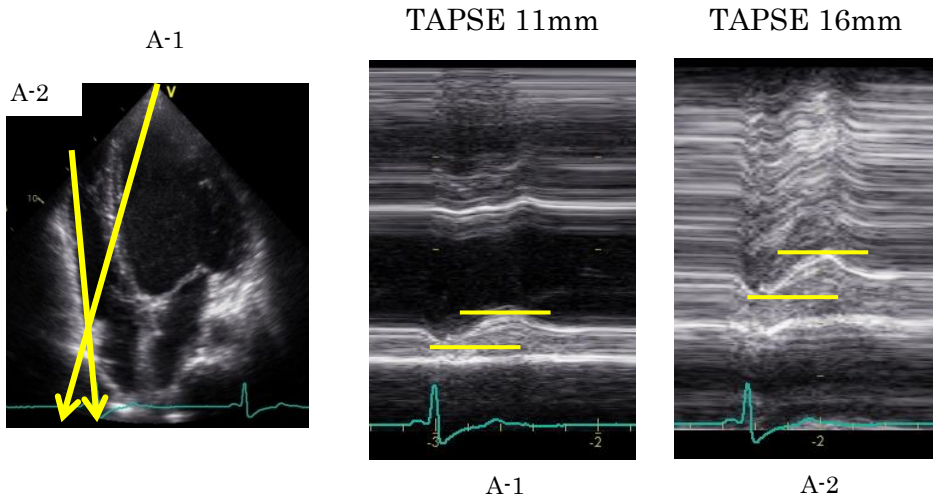


#### 三尖弁輪収縮期移動速度(TV-S')の測定法

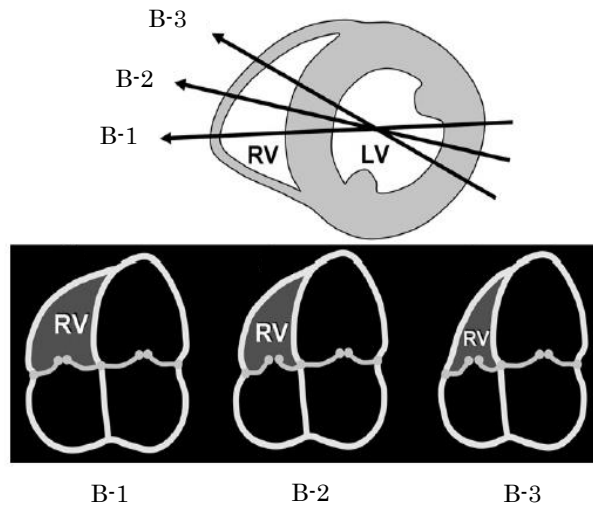
心尖部四腔像の組織ドプラ画像上で三尖弁輪にサンプルボリュームを置き、パルスドプラを記録すると三尖弁輪移動速度波形が得られる。収縮期の最大移動速度(図のS')がTV-S'である。E'、A'は拡張期の心房側への弁輪移動による波形で、E'が拡張早期波、A'が心房収縮期波である。

図5

A



B

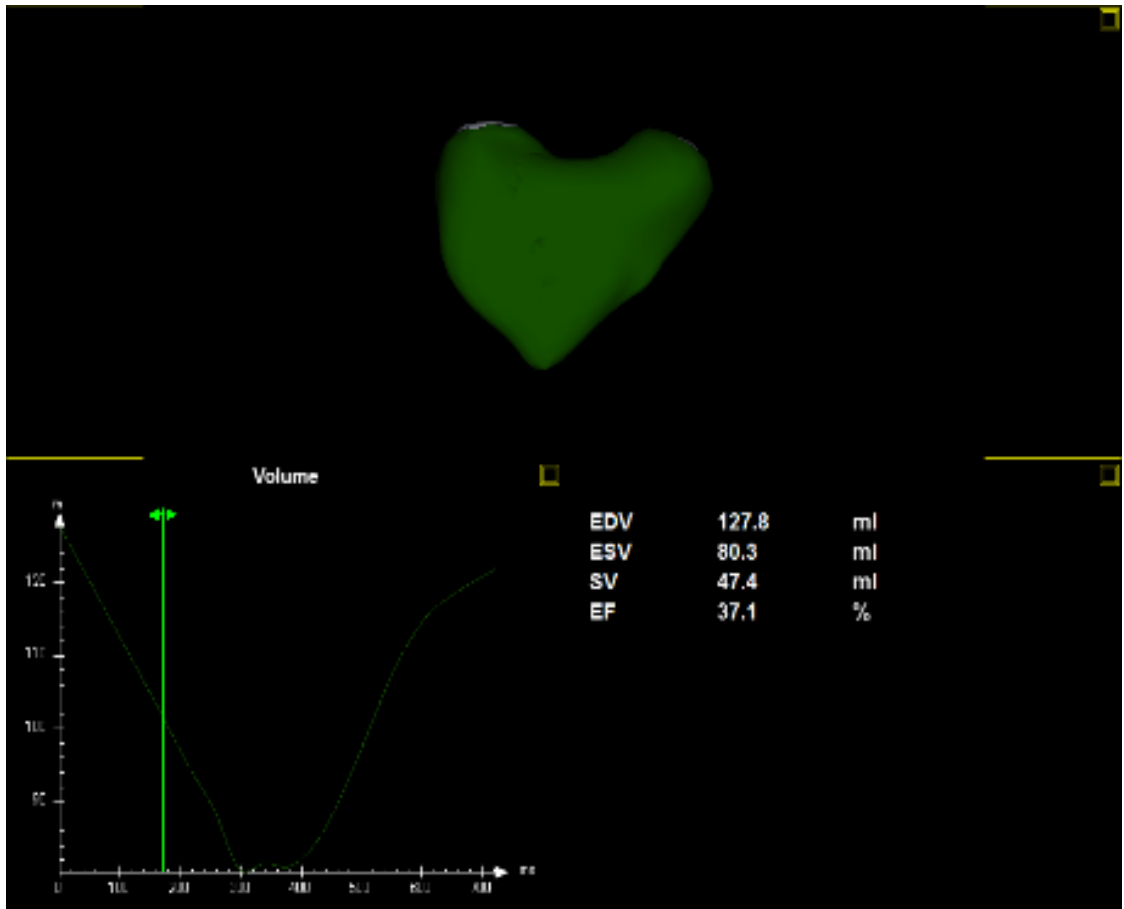


#### TAPSEとFACの測定誤差要因

A : TAPSEの角度依存性について、通常的心尖部四腔像で三尖弁輪にMモードのカーソルを当てると(A-1)右室の長軸方向の動きを過小評価してしまう例を示す。Mモードのカーソルを真の右室長軸運動方向であるA-2の向きとなるように調節する必要がある。B : 心尖部四腔像では左室が同様に描出されていてもプローブの当て方により右室の描出面積が異なる。下図の心尖部四腔像に対応する短軸像を上図に示す。最も大きく右室が描出されるB-1が適切で、B-2やB-3は右室の描出面積が小さくなっている。

TAPSE, Tricuspid annular plane systolic excursion; FAC, fractional area change

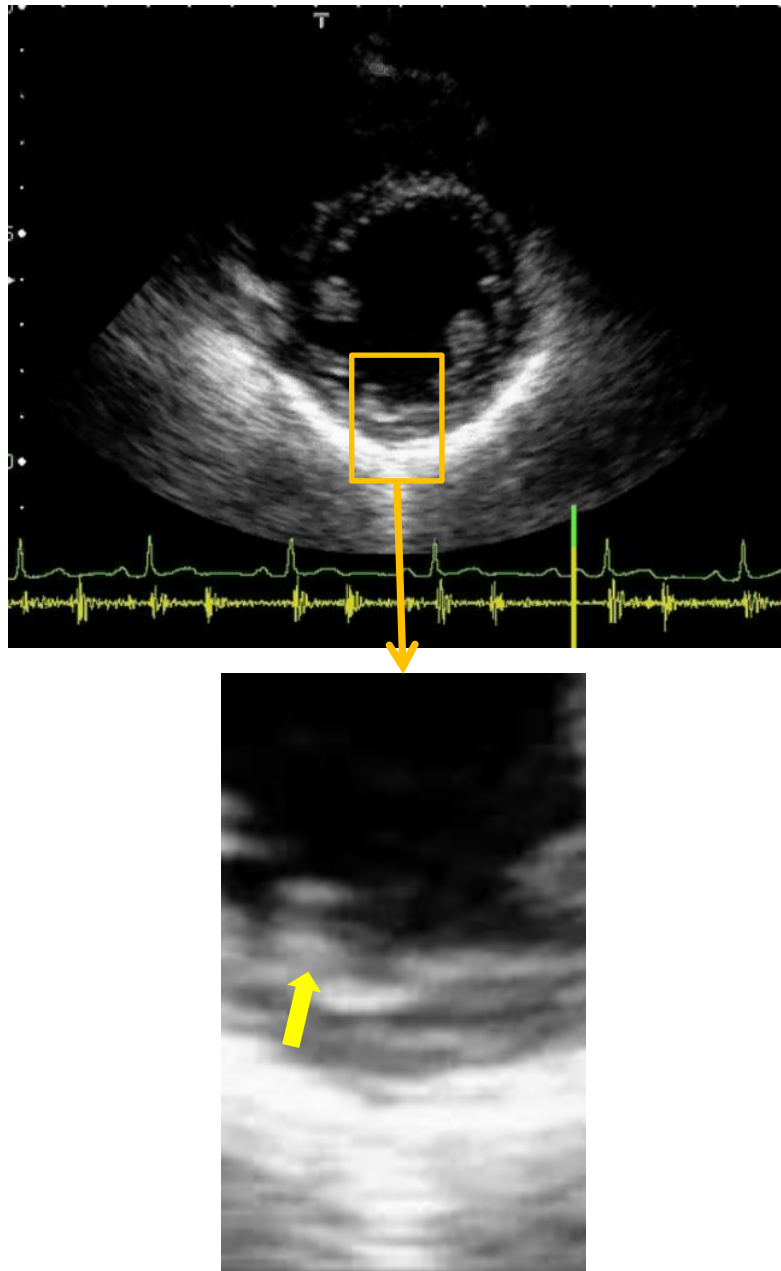
図6



### 3次元心エコー図法による右室容量計測

右室容量計測専用ソフト(Tomtec社製)を用いた右室3次元画像を示す。右室の立体構造を再現し、右室容量および駆出分画の算出が可能である。

図7

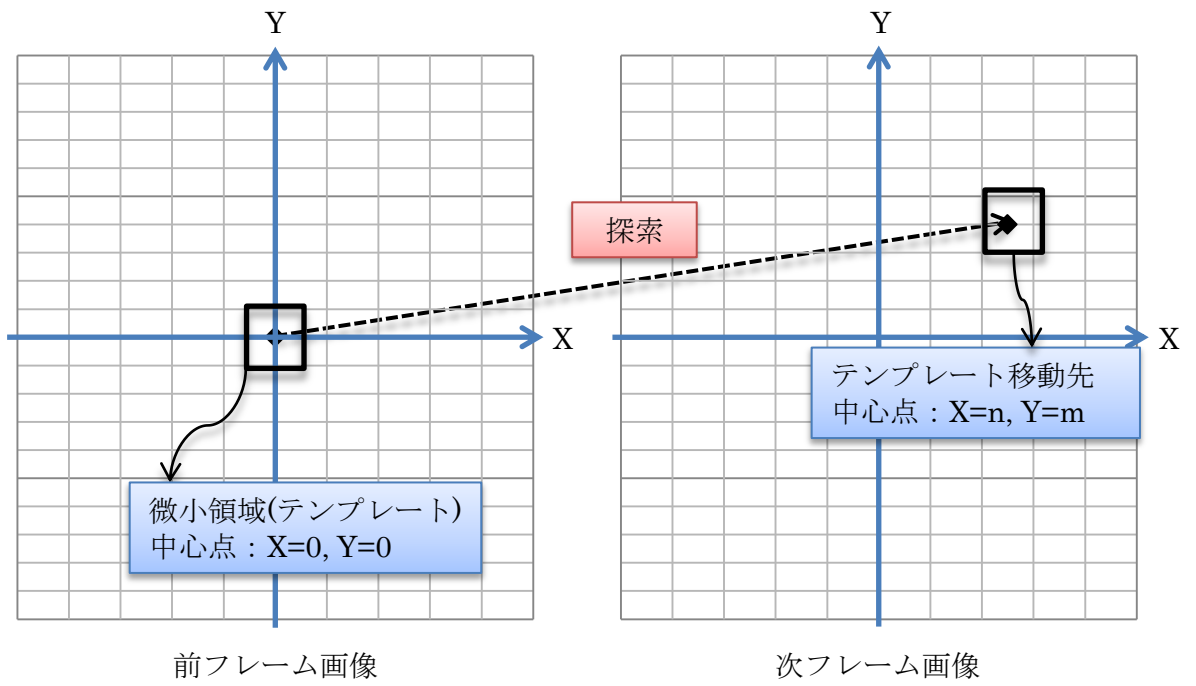


#### 超音波画像より得られるスペックル

スペックルとは組織での超音波の干渉によってできた像(下図黄色矢印)で組織性状を表すものではない。個々のスペックルパターンは超音波工学的に安定している。



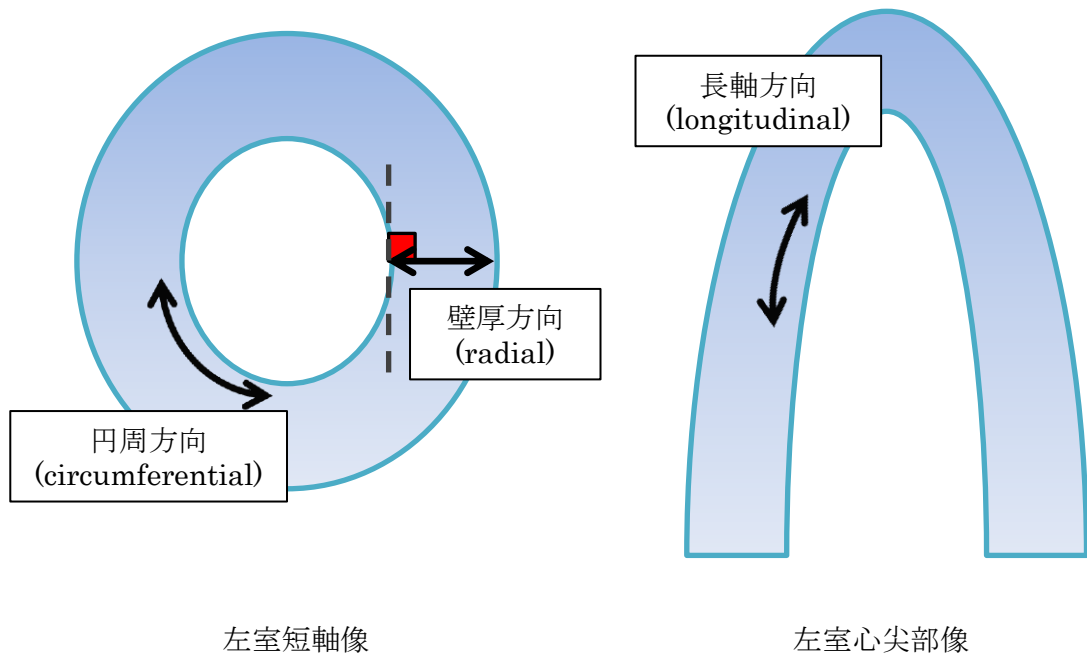
図8



#### パターンマッチングの原理

前フレーム画像と最も似ているスペックルを探索し、移動量と方向を求める。

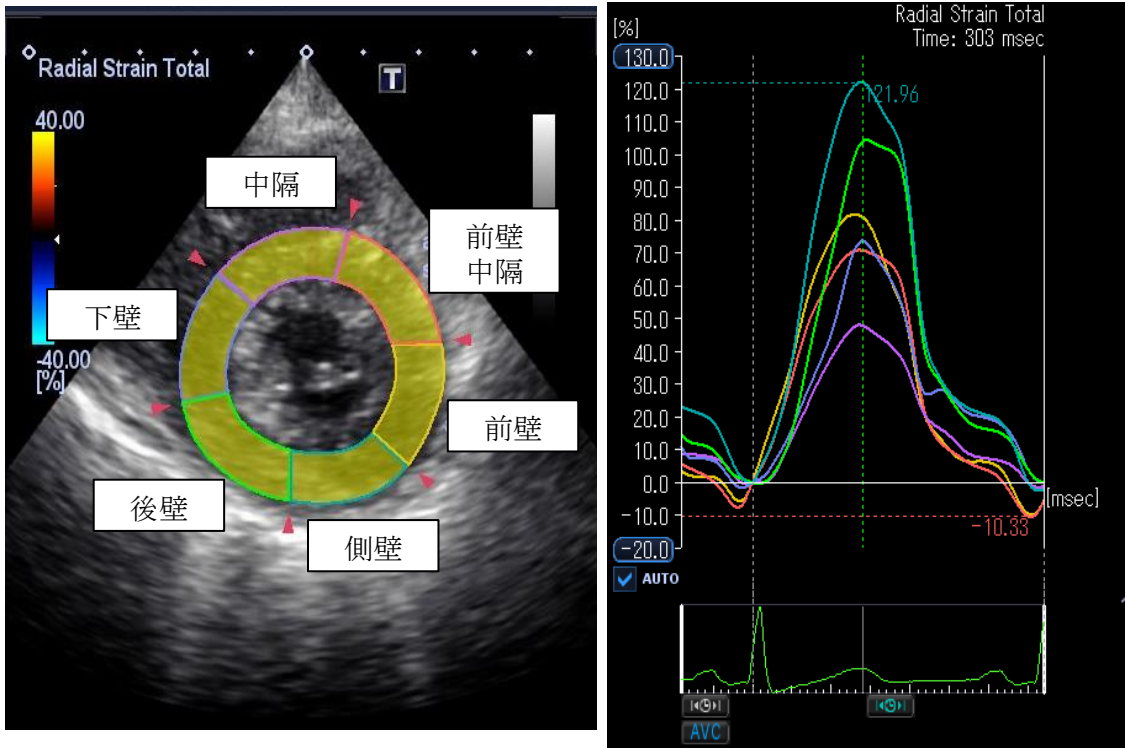
図9



### 2次元スペクトラッキングの追跡方向

左室短軸像では円周方向(circumferential)、中心に向かう壁厚方向(radial)、左室心尖部像では長軸方向(longitudinal)へ追跡できる。

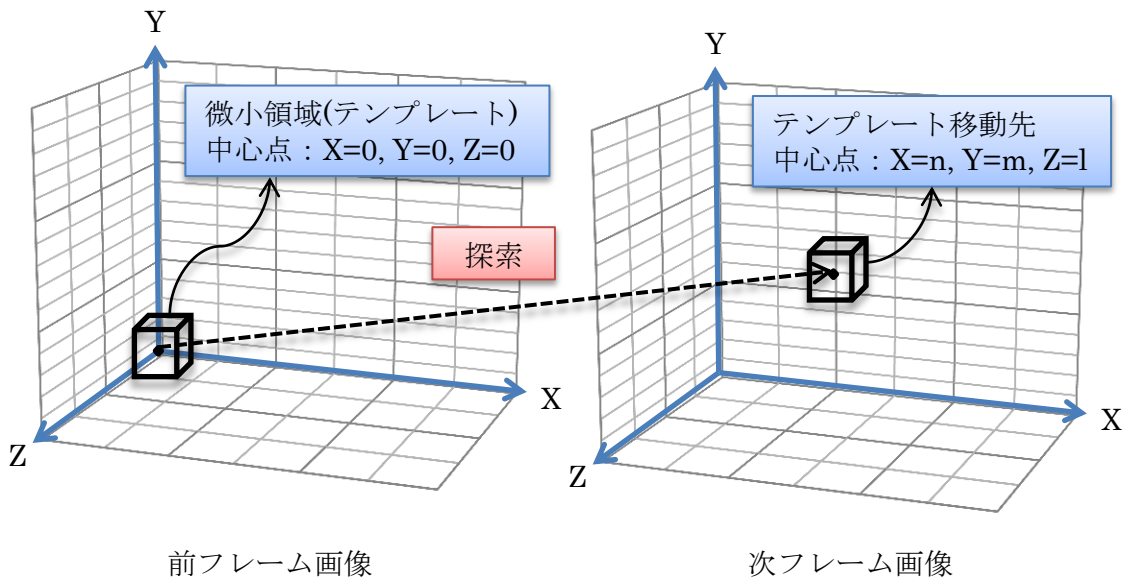
図10



### 左室2次元スペックルトラッキングの実際

左図：Bモード画像上で関心領域を設定し、スペックルトラッキングを行う。右図：壁厚方向の時間-ストレイン曲線。各セグメントごとに色分けして表示される。

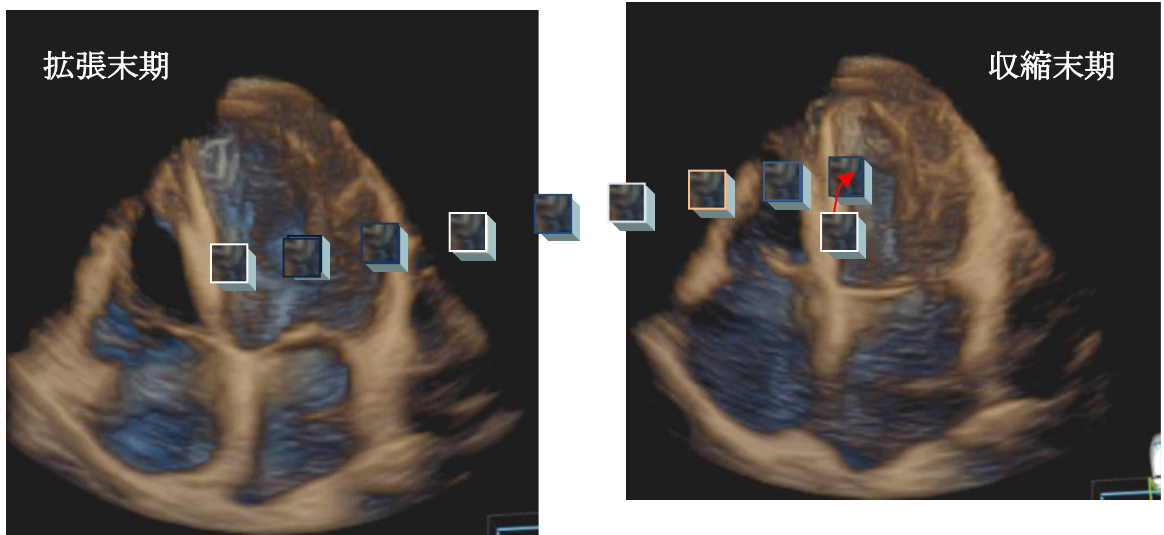
図11



### 3次元パターンマッチングの原理1

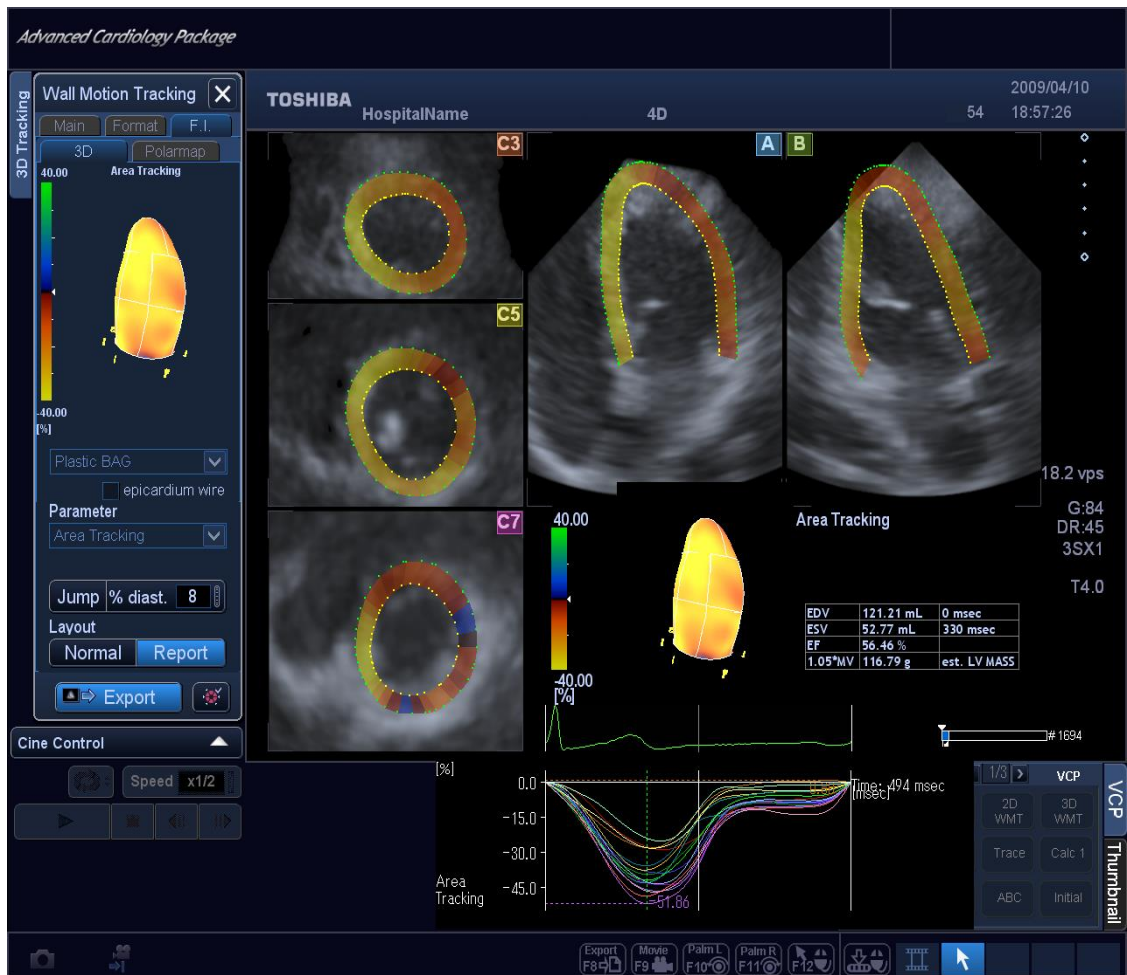
2次元と同様に前フレーム画像と最も似ているスペックルを探索し、移動量と方向を求めるが、探索方向にZ軸も加わる。

図12



### 3次元パターンマッチングの原理2

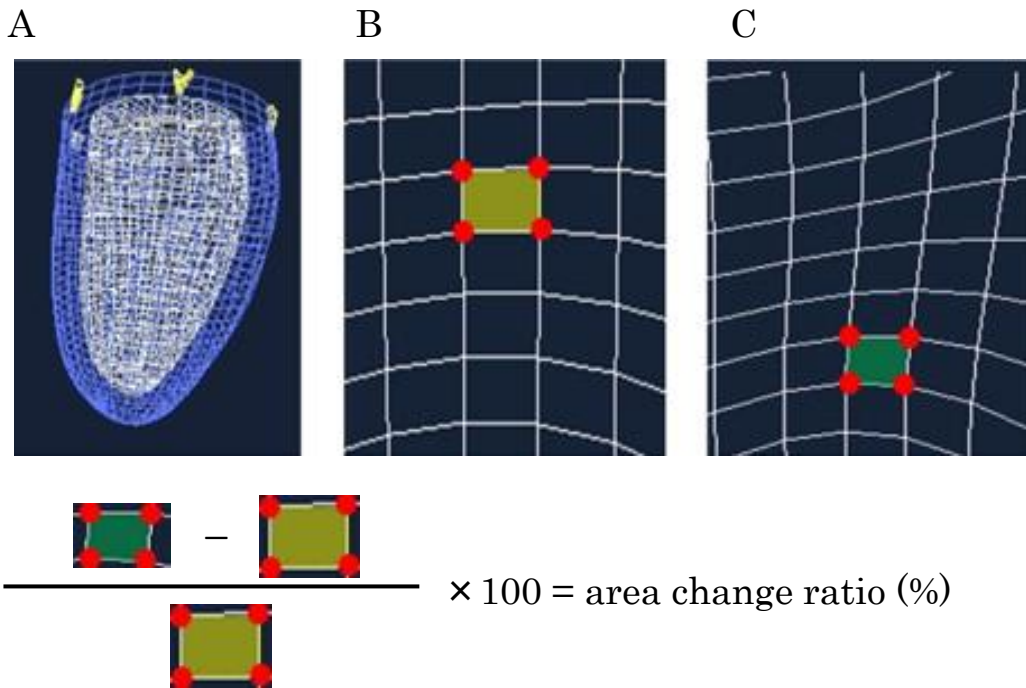
左室における3次元パターンマッチングの画像を示す。拡張末期に設定した立方体内のスペックルパターンをフレームごとに追跡する。



左室の3次元スペックルトラッキング

一つの3次元画像から、左室のすべての部位の収縮を定量評価できる。

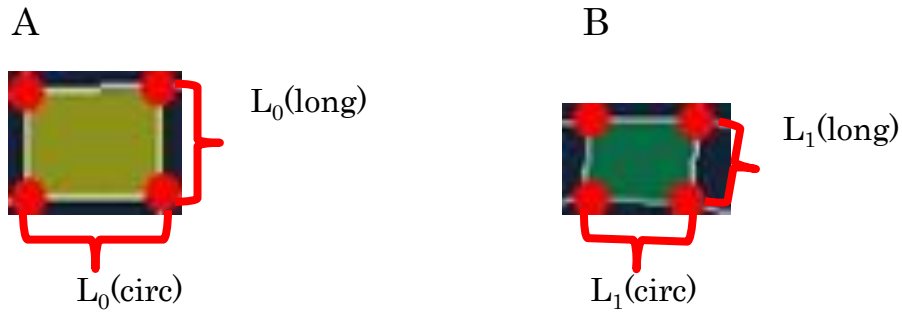
図14



#### 心内膜面面積変化率(ACR)の算出方法

A：3次元スペックルトラッキング法によって描出された心内膜面(白色メッシュ)。  
B：拡張末期の心内膜面拡大図。C：収縮末期の心内膜面拡大図。上記の式によりACRが算出される。

図15



$$\frac{L_1(\text{long}) - L_0(\text{long})}{L_0(\text{long})} \times 100 = \text{longitudinal strain}$$

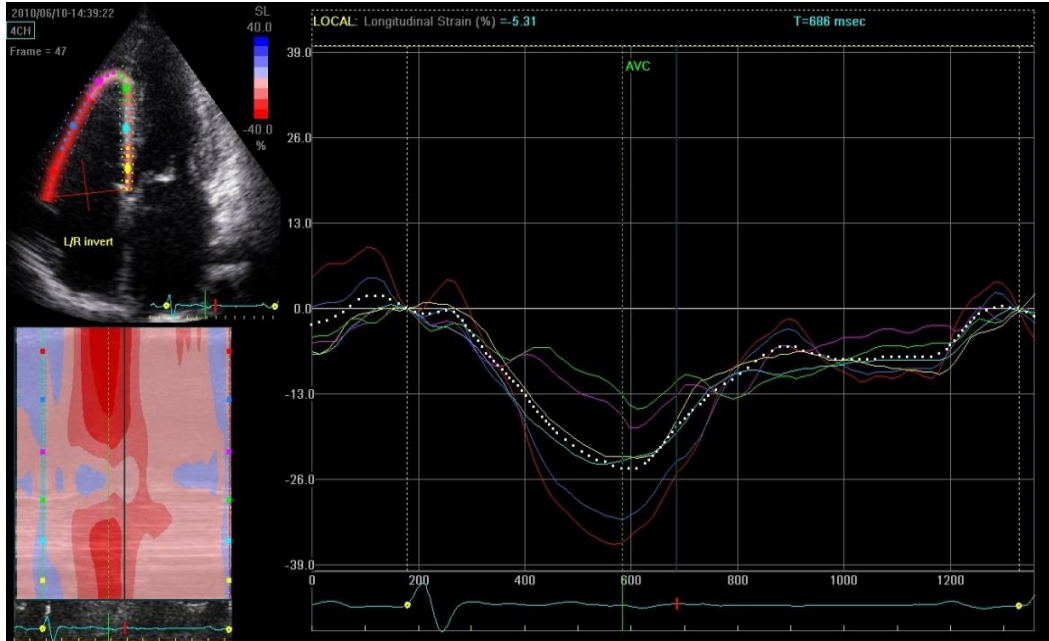
$$\frac{L_1(\text{circ}) - L_0(\text{circ})}{L_0(\text{circ})} \times 100 = \text{circumferential strain}$$

3次元スペックルトラッキング法による縦軸方向ストレイン(longitudinal strain, LS) および横軸方向ストレイン(circumferential strain, CS)の算出方法

A：拡張末期の心内膜面拡大図。B：収縮末期の心内膜面拡大図。上記の式によりLS およびCSが算出される。



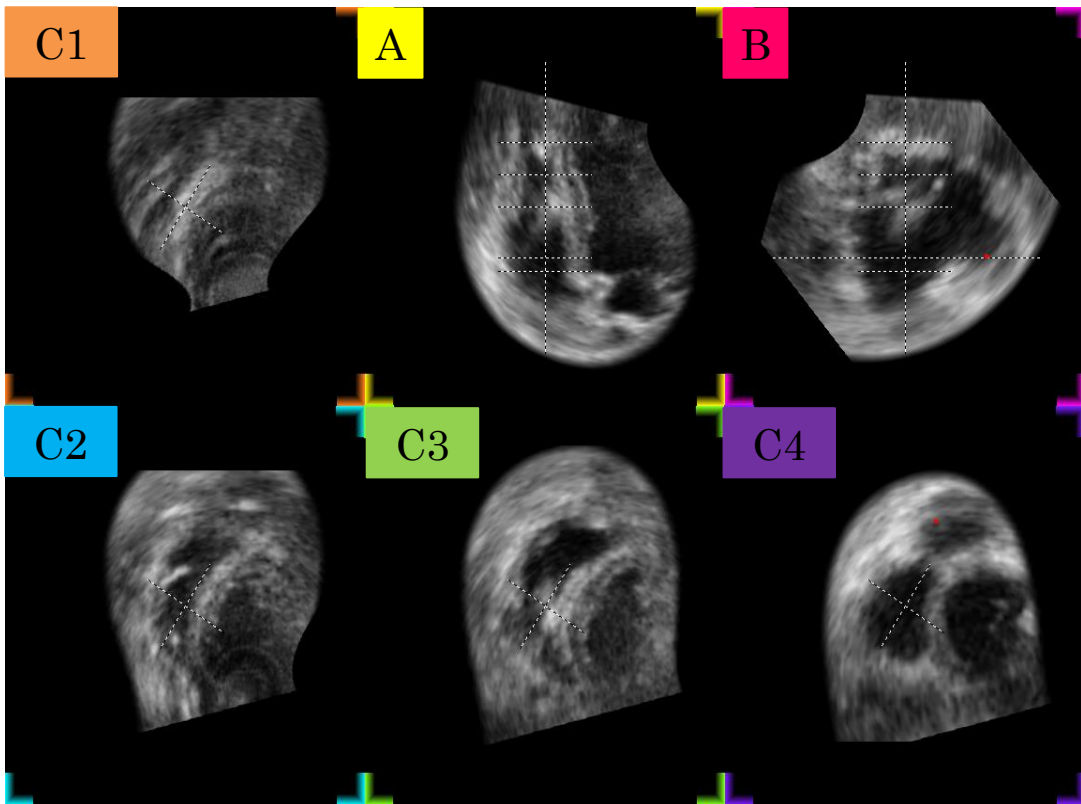
図16



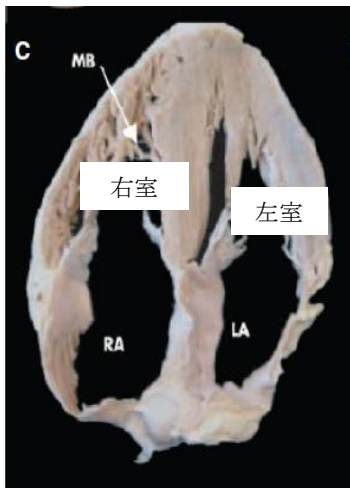
### 2次元スペックルトラッキング法による右室機能評価

心尖部四腔像Bモード画像を用いた右室2次元スペックルトラッキング法を示す。自由壁側と中隔側の長軸方向ストレインが部位ごとに算出され、時間-ストレイン曲線が描かれる。

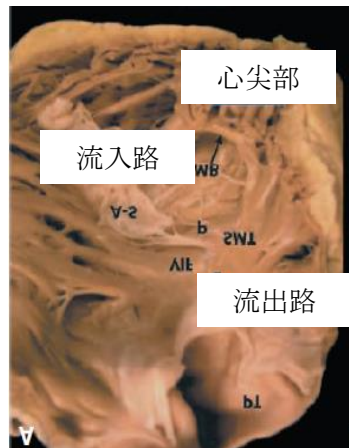
図17



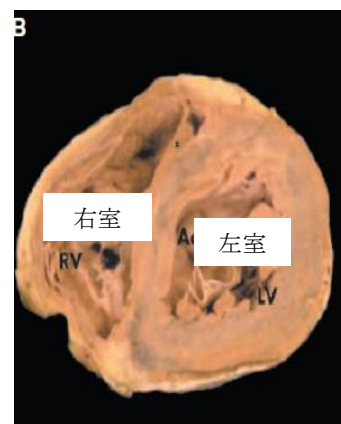
Aに対応する解剖図



Bに対応する解剖図



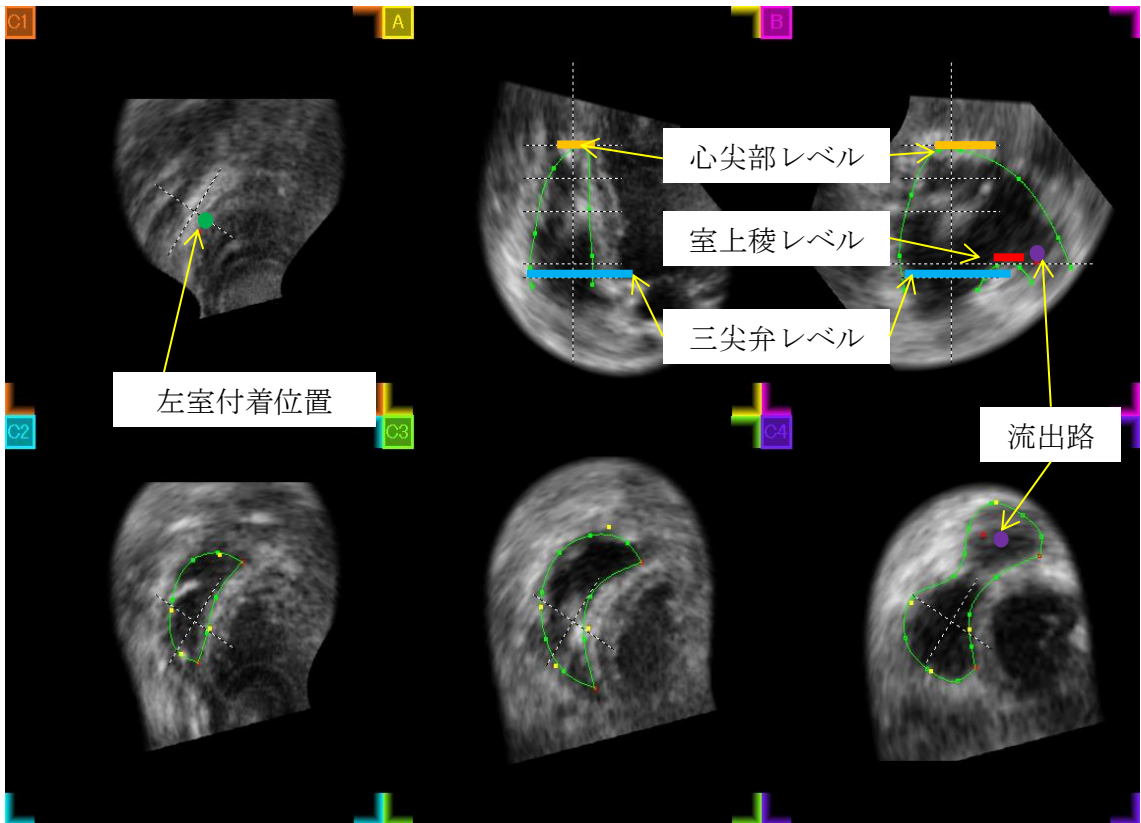
C2~4に対応する解剖図



専用ソフト上で表現される右室各断面

A：心尖部四腔像に相当する断面。B：右室矢状断面。図右側が前壁側～流出路、左側が下壁側～流入路を示す。C1：右室が左室と付着する右室心尖断面。C2-4：基部、中部、心尖部の右室横断面。それぞれに対応する解剖図を下に示した。

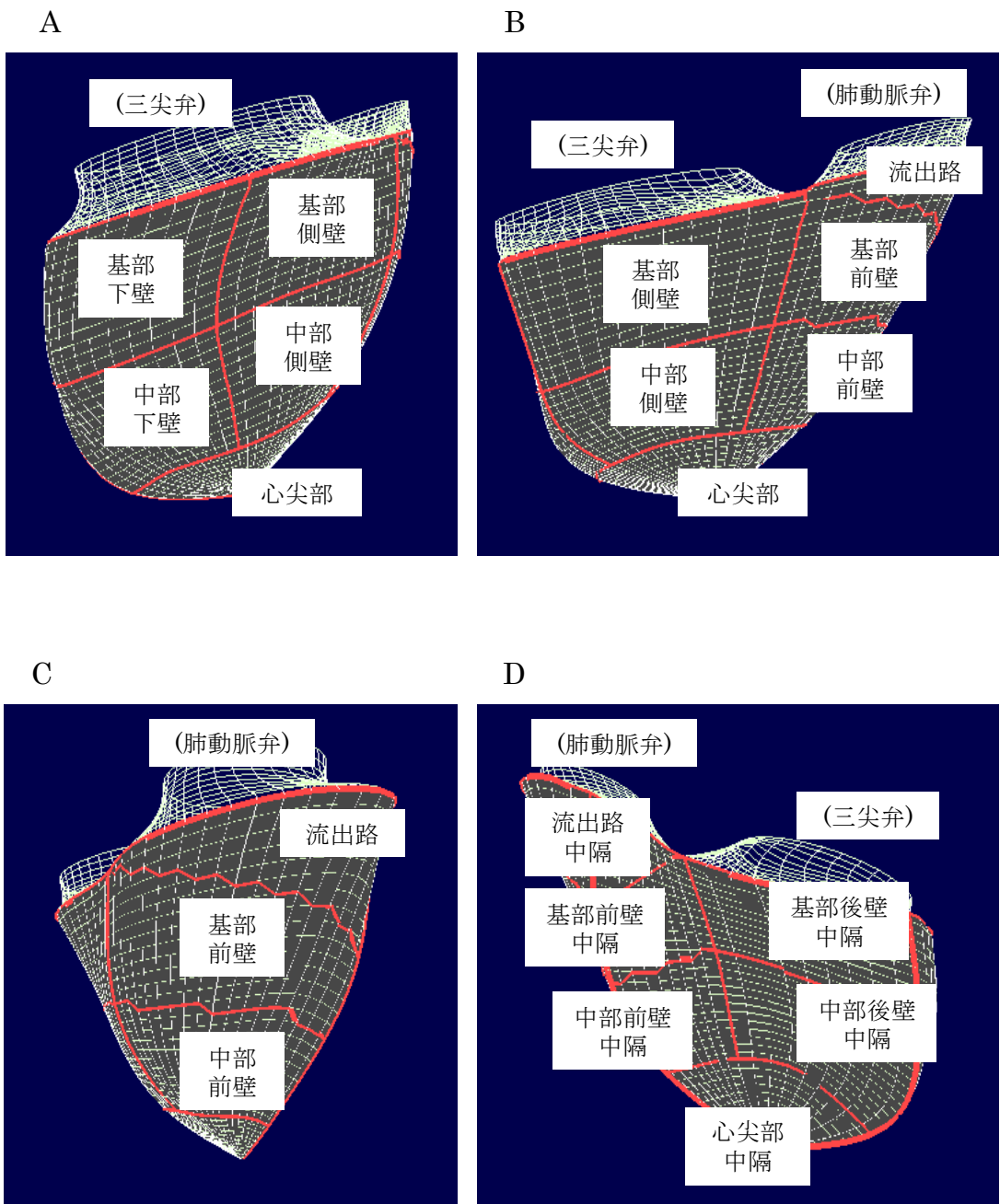
図18



### 右室各部位の設定と拡張末期輪郭

図15と同様の右室各断面を示す。三尖弁レベル、心尖部レベル、室上稜レベル、左室付着部位、流出路をそれぞれ設定し、心内膜面をトレースする(緑線)。

図19

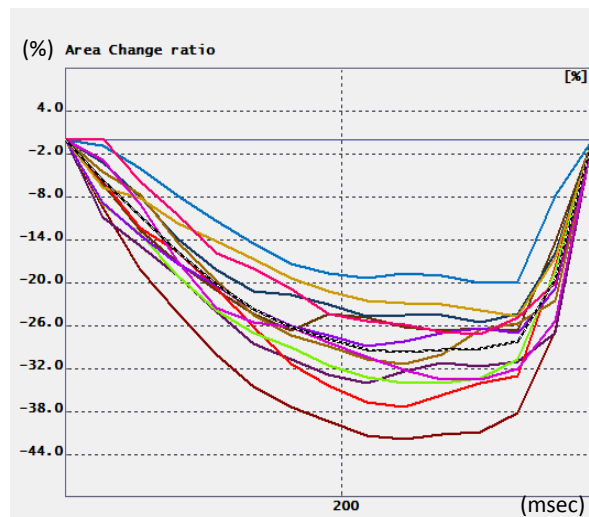


**拡張末期輪郭と右室分画**

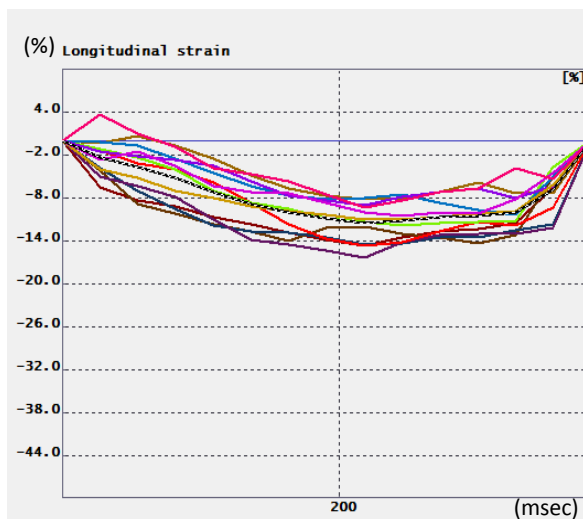
ソフトによって再現された右室の拡張末期輪郭を示す。A：下壁側から見た図。B：側壁側から見た図。C：前壁および流出路側から見た図。D：中隔から見た図。赤線で隔される右室分画をそれぞれ示した。

図20

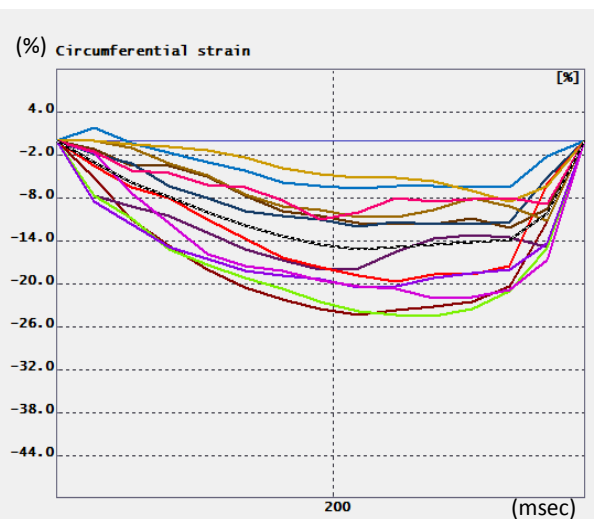
A



B



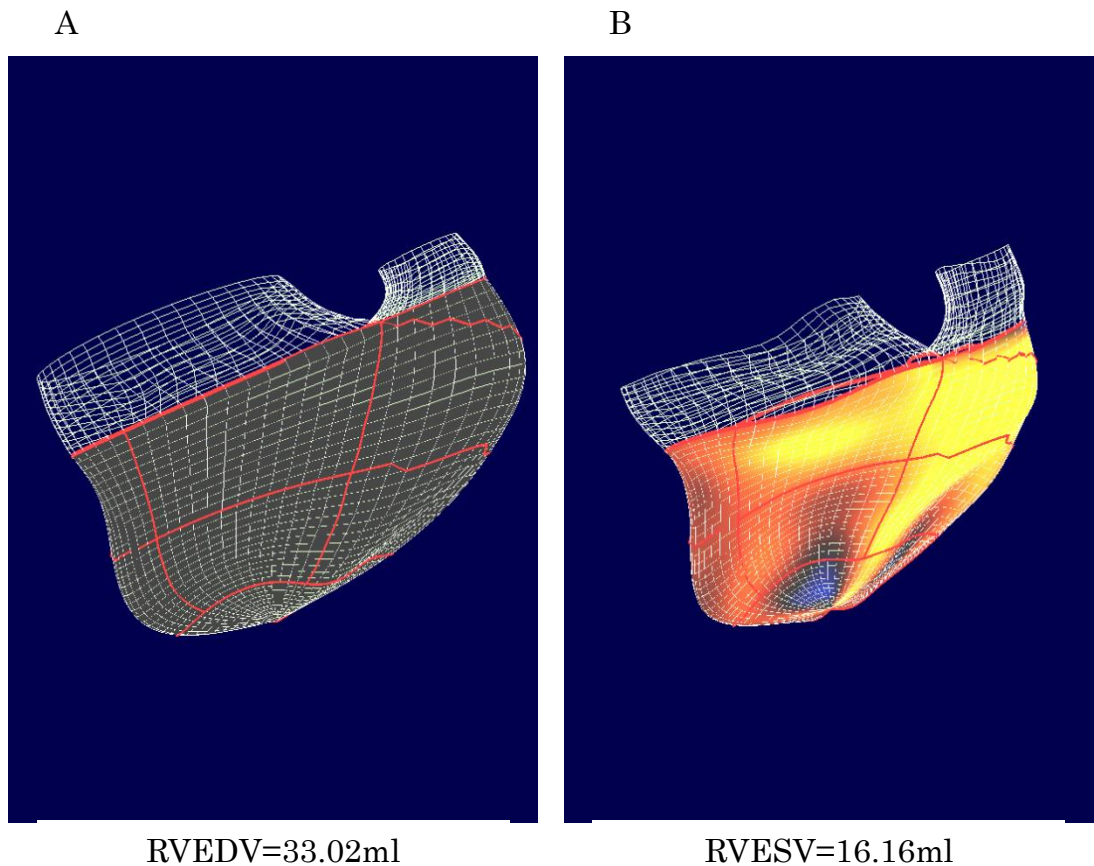
C



**3次元スペックルトラッキングによって得られる時間-ストレイン曲線**

A : 心内膜面面積変化率(area change ratio, ACR)。B : 縦軸方向ストレイン(longitudinal strain, LS)。C : 横軸方向ストレイン(circumferential strain, CS)。各々の指標について部位ごとの時間ストレイン曲線が表示され、各部位における収縮期ピークストレイン値を得ることができる。

図21

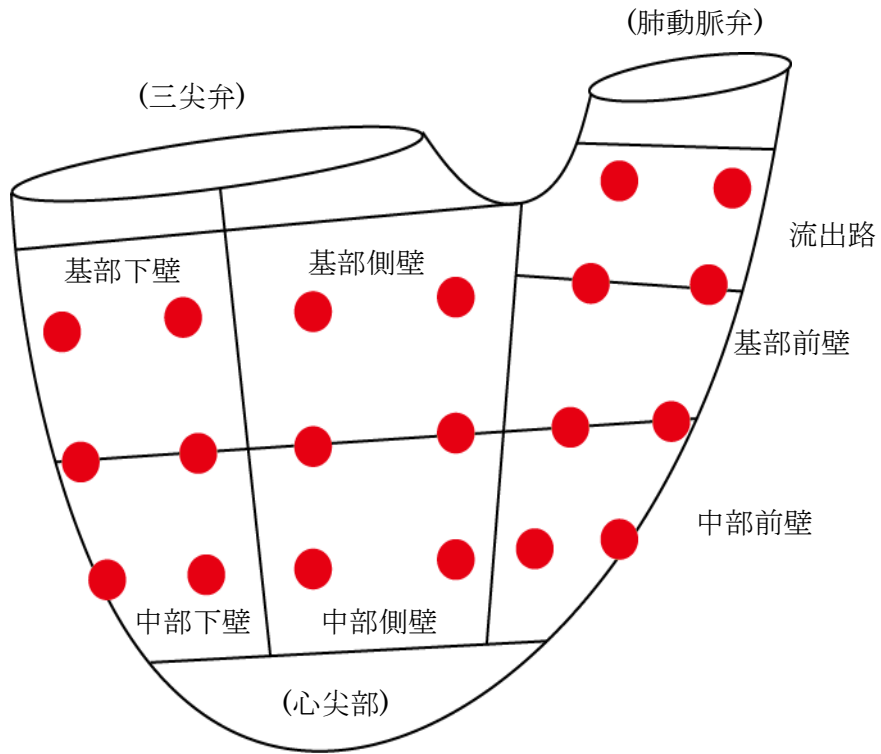


$$\begin{aligned} \text{RVEF} &= 100 * (\text{RVEDV} - \text{RVESV}) / \text{RVEDV} \\ &= 51.05\% \end{aligned}$$

**3次元スペクトラッキングによって得られる右室容量**

Aに拡張末期輪郭、Bに収縮末期輪郭を示す。右室駆出分画(RVEF)は右室拡張末期容量(RVEDV)および右室収縮末期容量(RVESV)より上記式で計算される。(RVEDV, right ventricular end-diastolic volume; RVESV, right ventricular end-systolic volume; RVEF, right ventricular ejection fraction)

図22

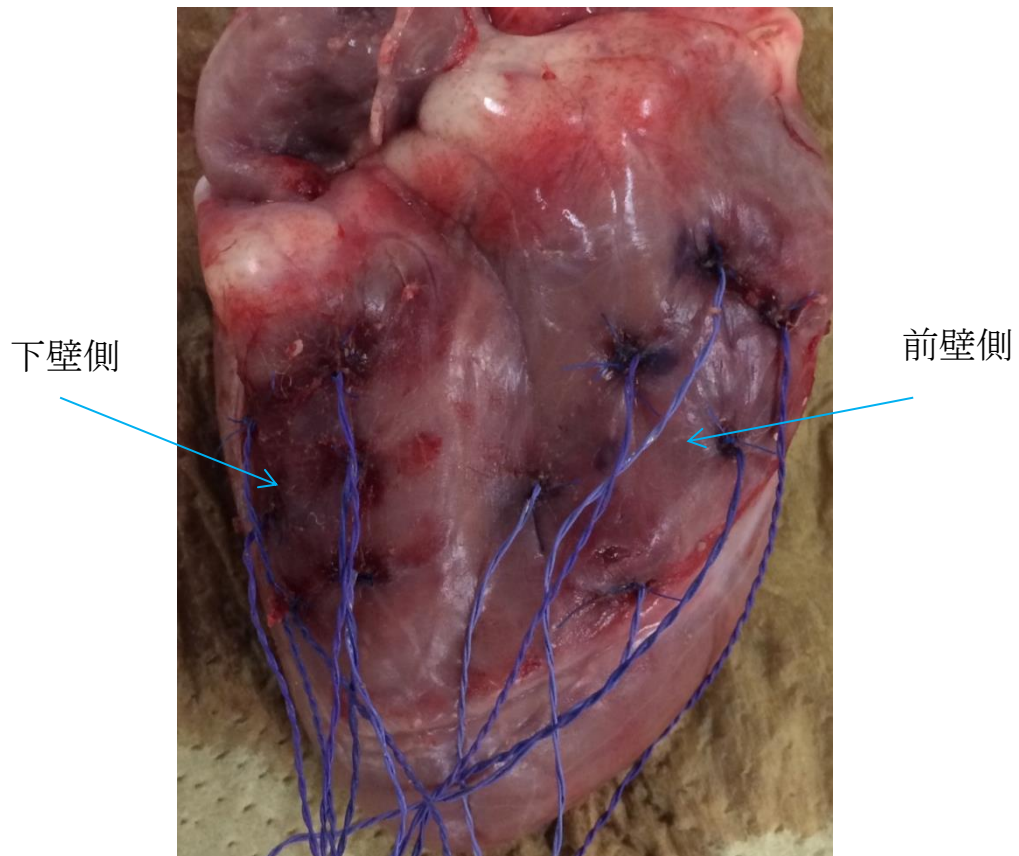


**超音波クリスタル挿入部位のシェーマ**

開胸後の右室を自由壁側から見た図のシェーマを示す。3次元スペックルトラッキングソフトにおける分画に該当する部位にそれぞれ格子状に超音波クリスタルを挿入し、心内膜面に固定した(赤点)。



図23

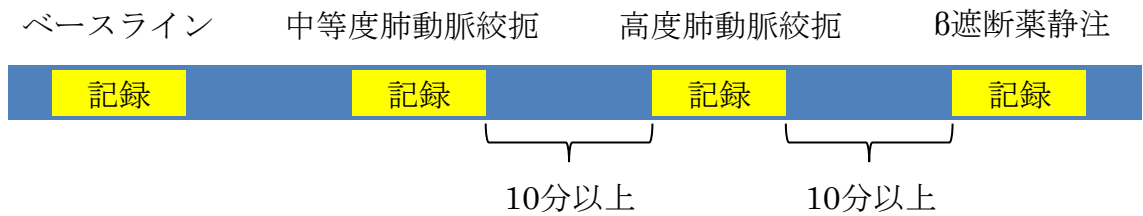


**実際に挿入された超音波クリスタル**

実験終了後に切り出した心臓の写真を示す(ヒツジNo.9)。前壁側に6個、下壁側に6個の超音波クリスタルを挿入した。



図24



全身麻酔、人工呼吸管理、心電図モニター、心腔内圧モニター

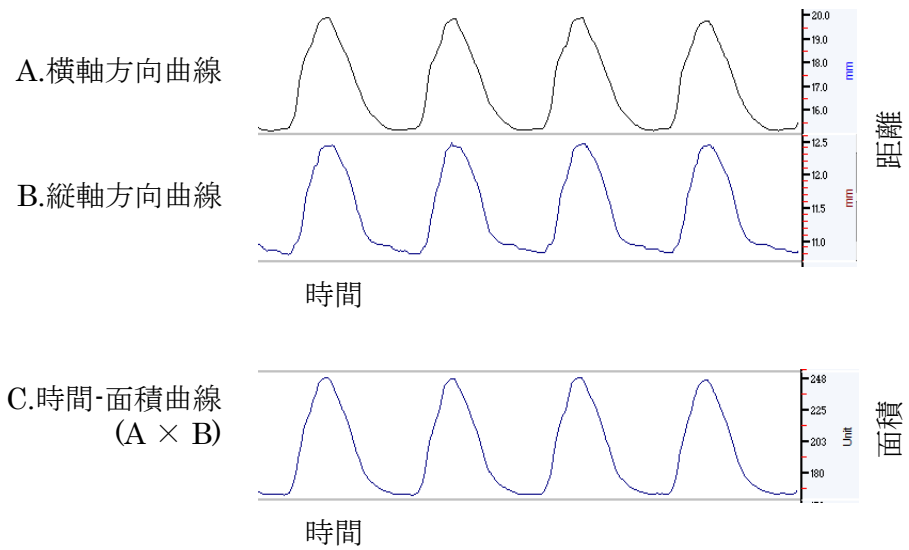


超音波クリスタル記録、心エコー図記録

#### 実験プロトコール概要

実験を通して全身麻酔、人工呼吸管理、心電図モニター、心腔内圧モニターを行った。ベースラインでの記録の後、中等度肺動脈絞扼、高度肺動脈絞扼、β遮断薬静注の順に負荷を行った。各負荷の間は10分以上あけて行った。

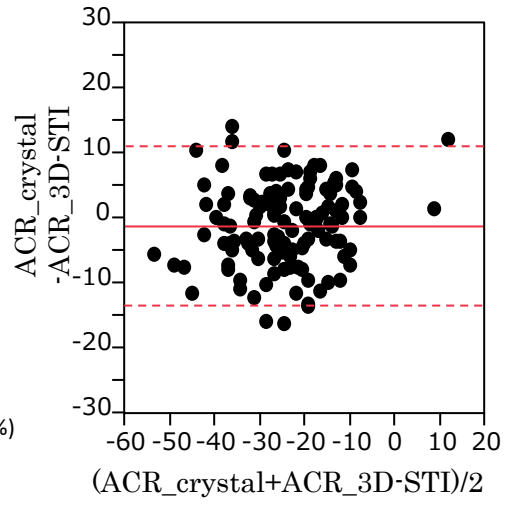
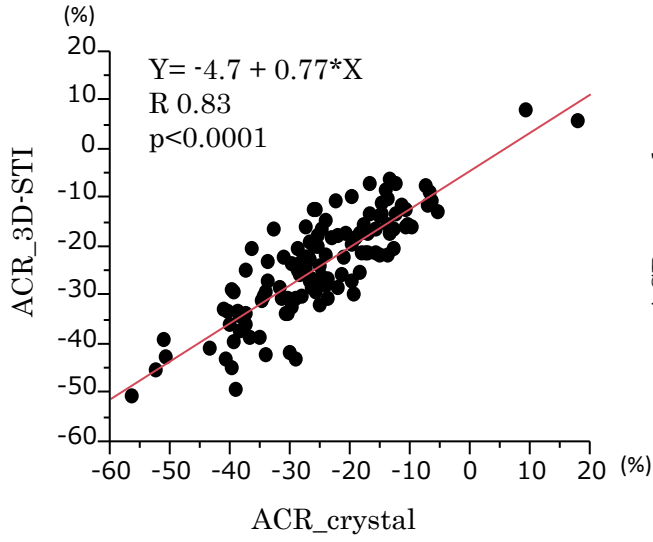
図25



**超音波クリスタルによって得られる時間-距離曲線**

横軸方向の時間-距離曲線(A)と縦軸方向の時間-距離曲線(B)を示す。解析ソフト内で曲線Aと曲線Bを掛け合わせ、時間-面積曲線(C)を作成した。

A



B

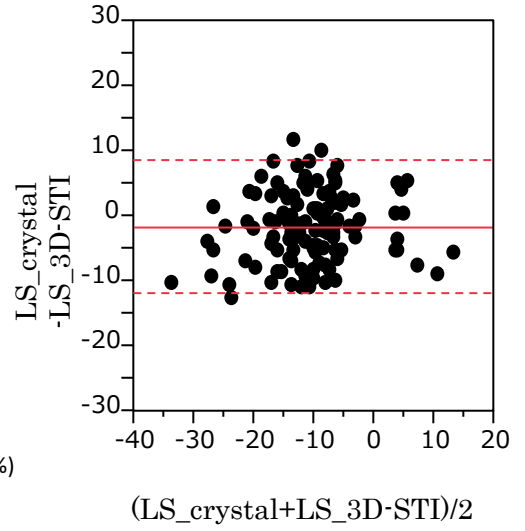
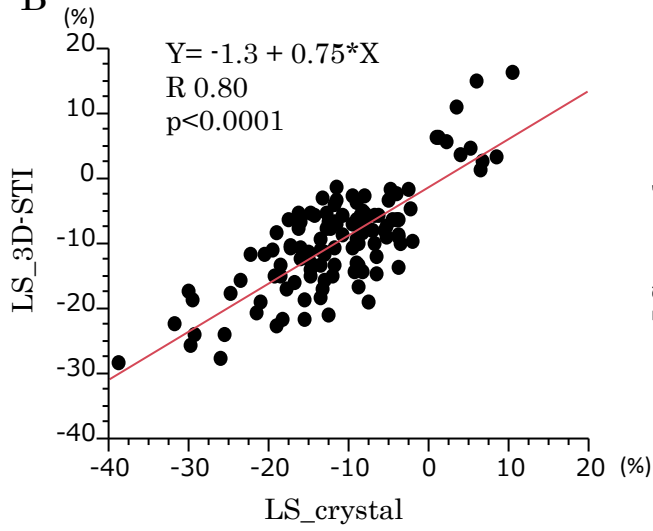
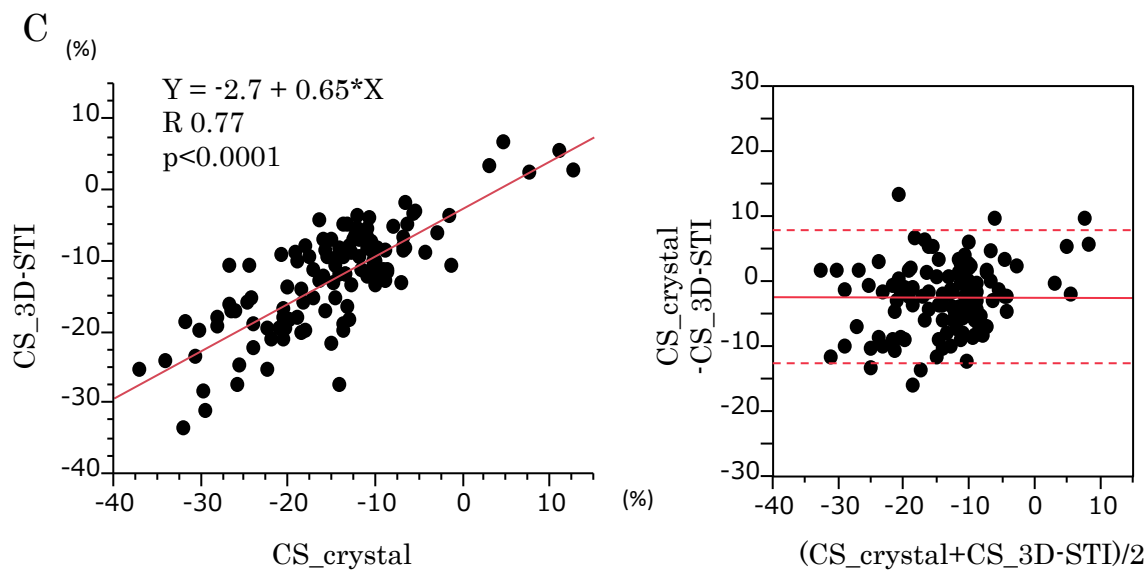


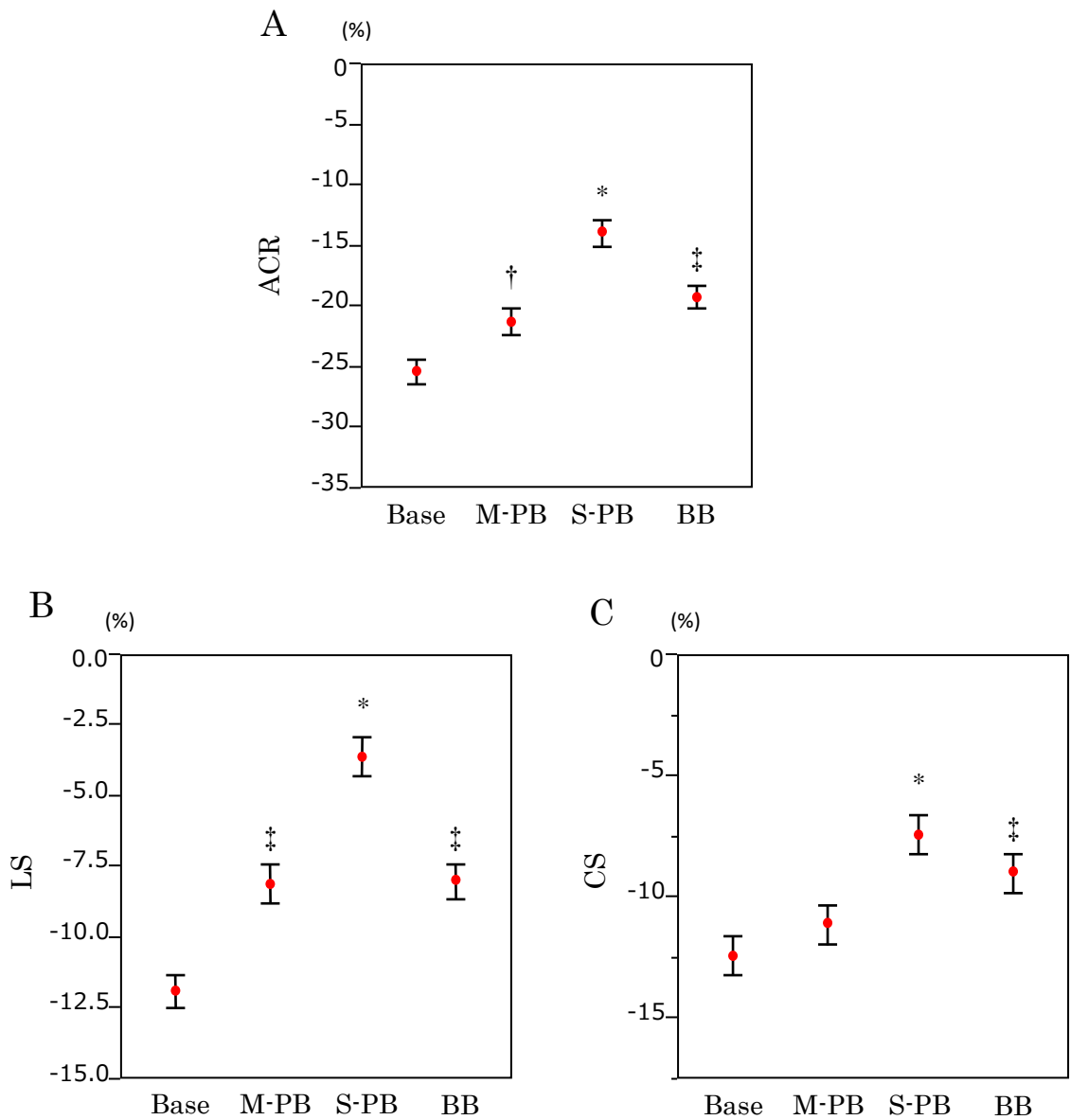
図26



超音波クリスタル法と3DSTI法の比較 (A: area change ratio, B: longitudinal strain, C: circumferential strain)

左側に相関散布図、右側にBland-Altman図を示す。左図の赤線は回帰直線、右図の赤線はバイアス値、赤破線は95% limits of agreement (許容範囲)を示す。ACR、LS、CSともに超音波クリスタル法と3DSTI法で得られた数値間に有意な相関を認める。(ACR, area change ratio; LS, longitudinal strain; CS, circumferential strain; 3D-STI, 3次元スペックルトラッキング法; crystal, 超音波クリスタル法)

図27

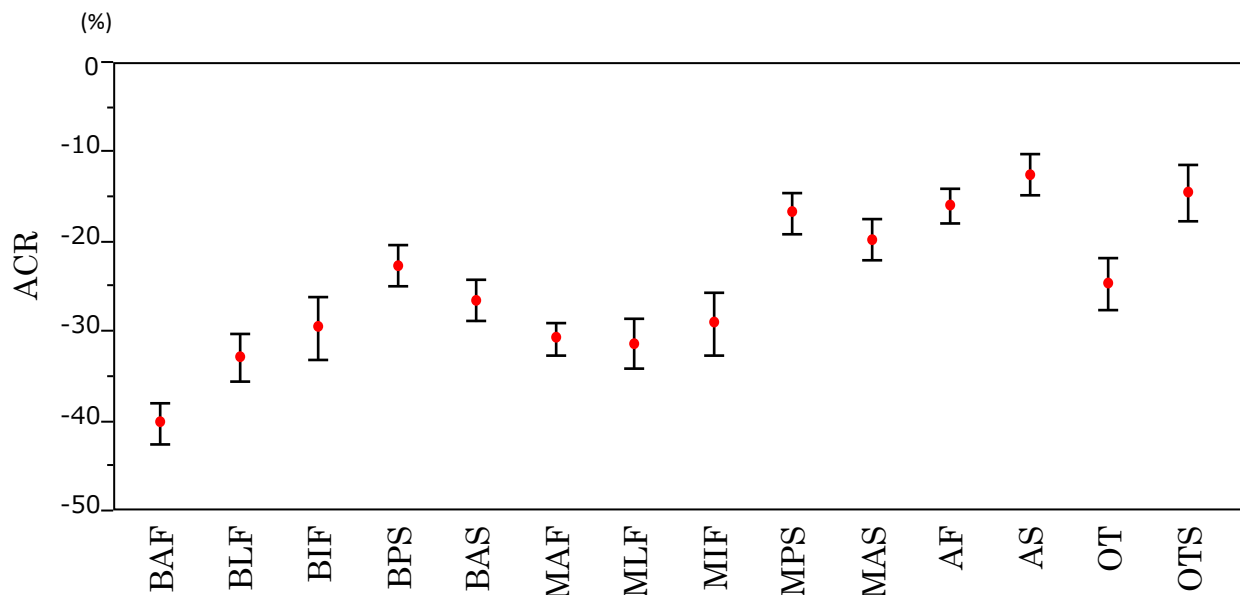


ベースラインと各負荷状態の比較 (A: ACR, B: LS, C: CS)

測定値の平均±標準誤差を示す。ACRとLSではベースラインと比較してすべての負荷状態で有意にストレインが低下した。CSでは中等度肺動脈絞扼のみベースラインと比較して有意な低下が見られなかった。\* p<0.001 vs all、† p<0.05 vs baseline、‡ p<0.001 vs baseline。(ACR; area change ratio, LS; longitudinal strain, CS; circumferential strain, Base, ベースライン、M-PB, 中等度肺動脈絞扼(moderate pulmonary artery banding)、S-PB, 高度肺動脈絞扼(severe pulmonary artery banding)、BB, プロプラノロール負荷( $\beta$  blocker)

図28

A



部位ごとのストレイン値(ベースライン時ACR)

BAF;  $p < 0.05$  vs. BPS, BAS, MPS, MAS, AF, AS, OT, OTS

BLF;  $p < 0.05$  vs. BPS, MPS, MAS, AF, AS, OTS

BIF;  $p < 0.05$  vs. MPS, AF, AS, OTS

BAS;  $p < 0.05$  vs. AF, AS, OTS

MAF;  $p < 0.05$  vs. MPS, MAS, AF, AS, OTS

MLF;  $p < 0.05$  vs. MPS, MAS, AF, AS, OTS

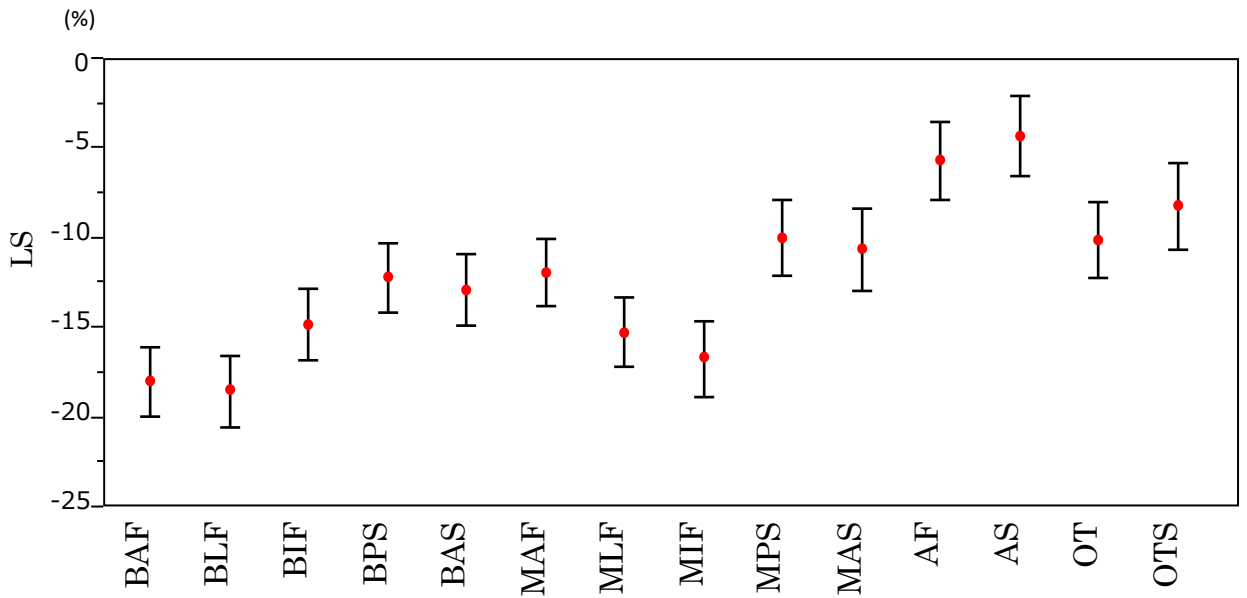
MIF;  $p < 0.05$  vs. MPS, AF, AS, OTS

OT;  $p < 0.05$  vs. AS

各部位ごとのストレイン値を平均値±標準誤差で示す。部位ごとの有意差は上に示す通り。BAF, 基部前壁、BLF, 基部側壁、BIF, 基部下壁、BPS, 基部後壁中隔、BAS, 基部前壁中隔、MAF, 中部前壁、MLF, 中部側壁、MIF, 中部下壁、MPS, 中部後壁中隔、MAS, 中部前壁中隔、AF, 心尖部、AS, 心尖部中隔、OT, 流出路、OTS, 流出路中隔 (以後図27~30まで同様)

図28

B



部位ごとのストレイン値(ベースライン時LS)

BAF;  $P < 0.05$  vs. AF、AS

BLF;  $P < 0.05$  vs. AF, AS

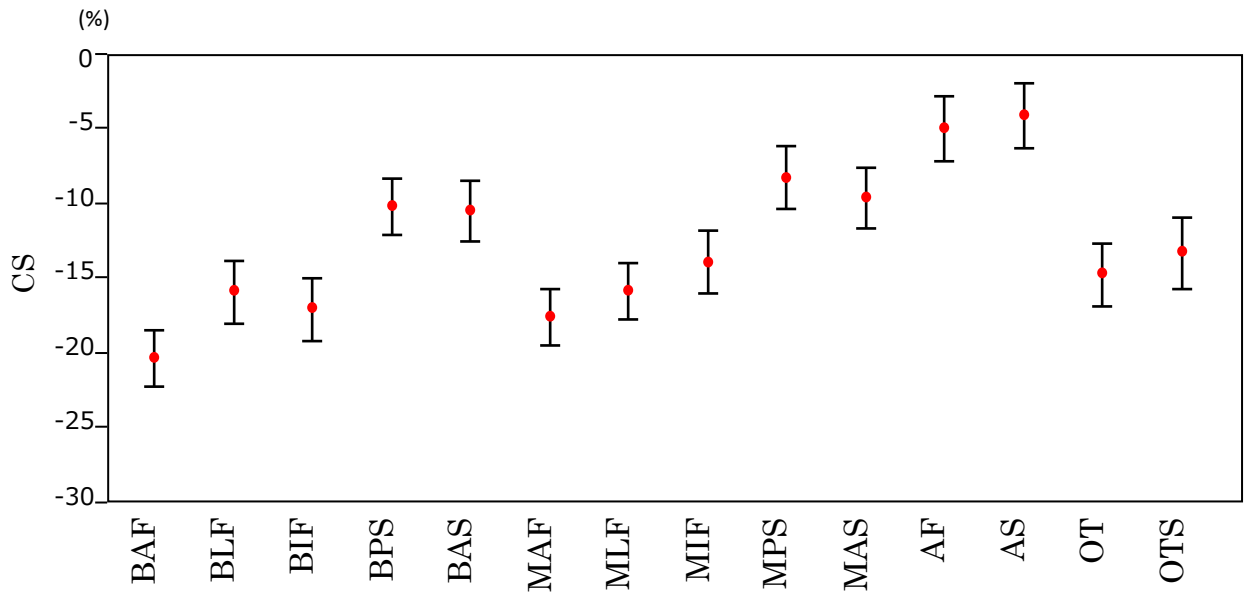
BIF;  $p < 0.05$  vs. AS

MLF;  $p < 0.05$  vs. AF, AS

MIF;  $p < 0.05$  vs. AF, AS

図28

C



部位ごとのストレイン値(ベースライン時CS)

BAF;  $p < 0.05$  vs. BPS, BAS, MPS, MAS, AF, AS

BLF;  $P < 0.05$  vs. AF, AS

BIF;  $P < 0.05$  vs. AF、AS

MAF;  $p < 0.05$  vs. MPS, AF, AS

MLF;  $p < 0.05$  vs. AF, AS

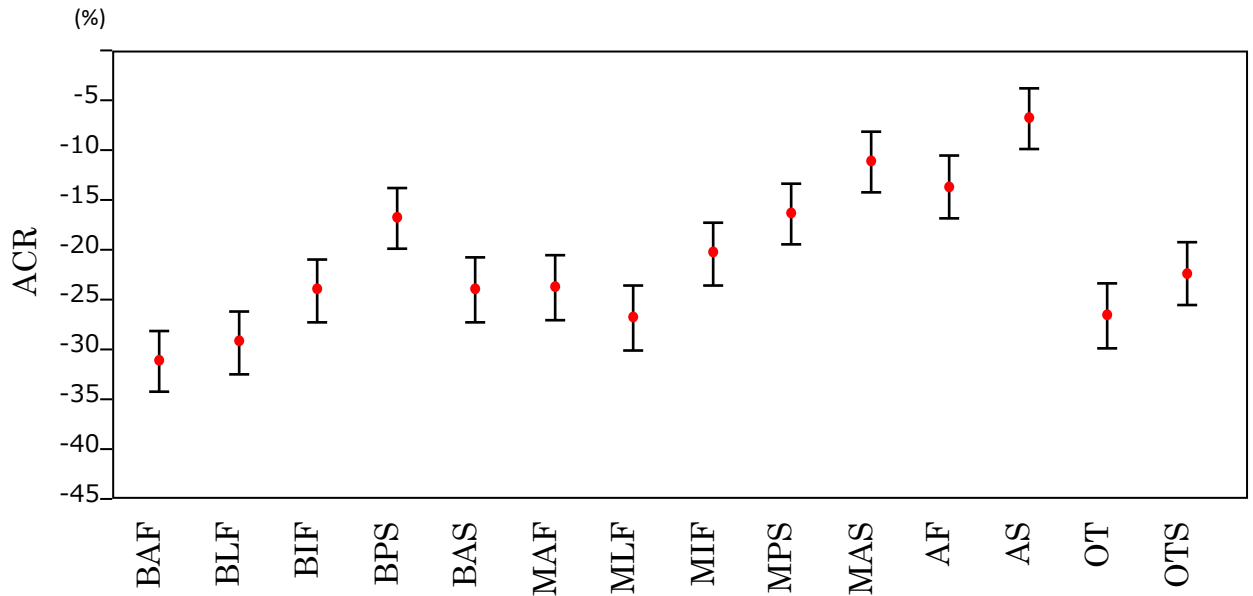
MIF;  $p < 0.05$  vs. AS

OT;  $p < 0.05$  vs. AS



図29

A



部位ごとのストレイン値(中等度肺動脈絞扼時ACR)

BAF;  $p < 0.05$  vs. BPS, MPS, MAS, AF, AS

BLF;  $p < 0.05$  vs. MAS, AF, AS

BIF;  $p < 0.05$  vs. MAS, AS

BAS;  $p < 0.05$  vs. AS

MAF;  $p < 0.05$  vs. AS

MLF;  $p < 0.05$  vs. MAS, AS

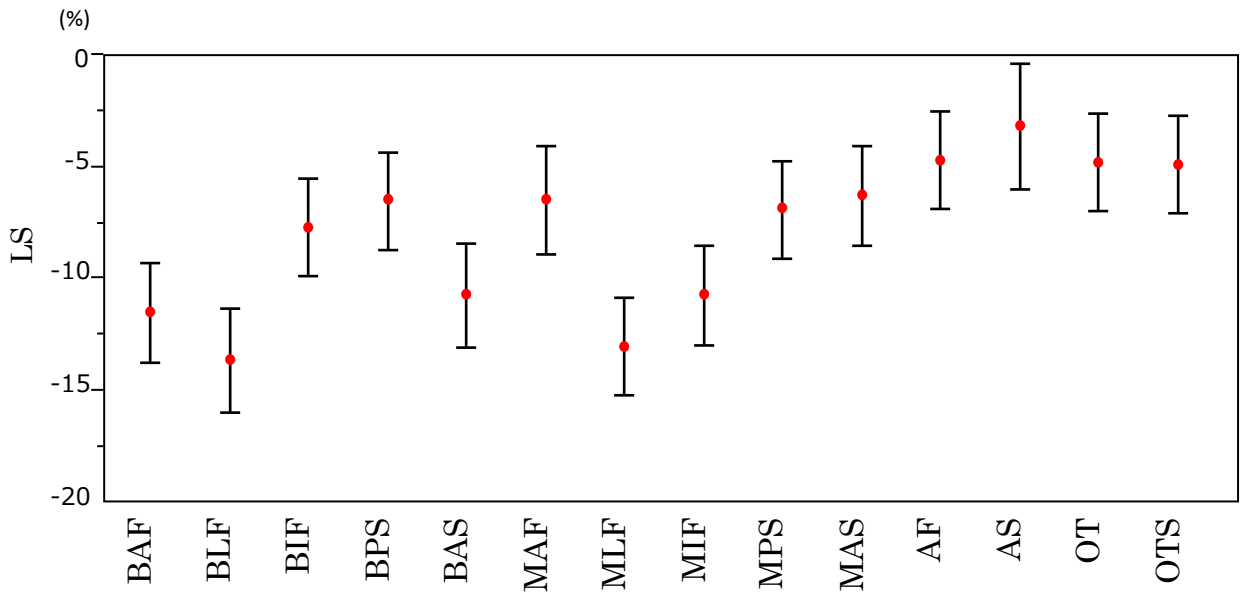
MIF;  $p < 0.05$  vs. AS

OT;  $p < 0.05$  vs. MAS, AS

OTS;  $p < 0.05$  vs. AS

図29

B

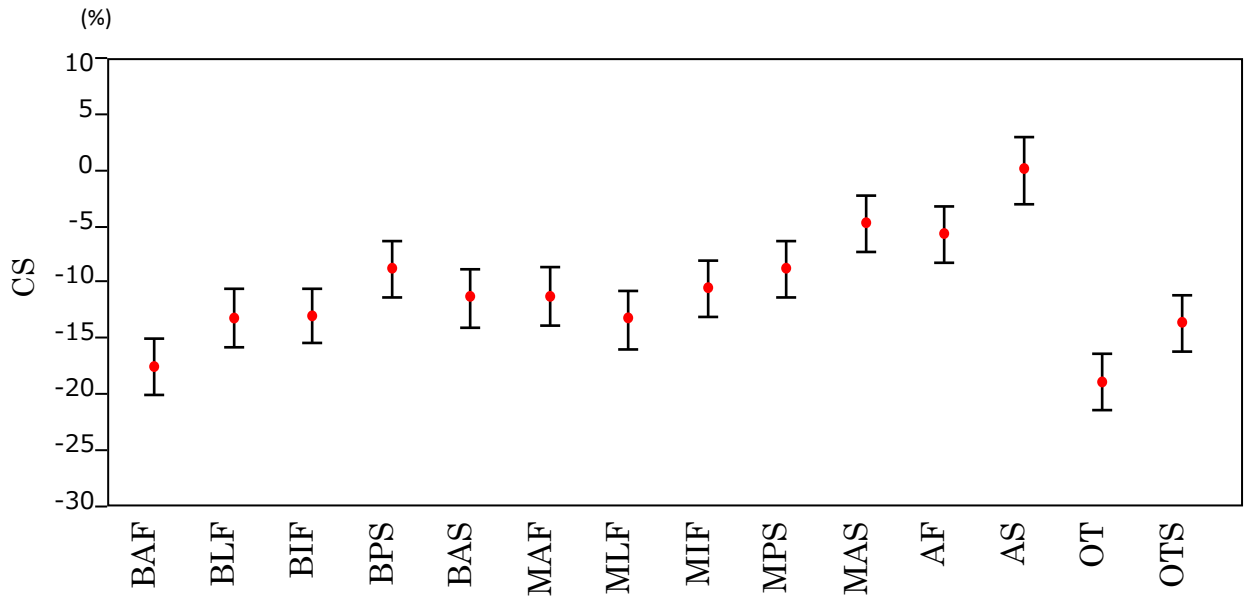


部位ごとのストレイン値(中等度肺動脈絞扼時LS)

群間有意差なし

図29

C



部位ごとのストレイン値(中等度肺動脈絞扼時CS)

BAF;  $p < 0.05$  vs. MAS, AF, AS

BLF;  $p < 0.05$  vs. AS

BIF;  $p < 0.05$  vs. AS

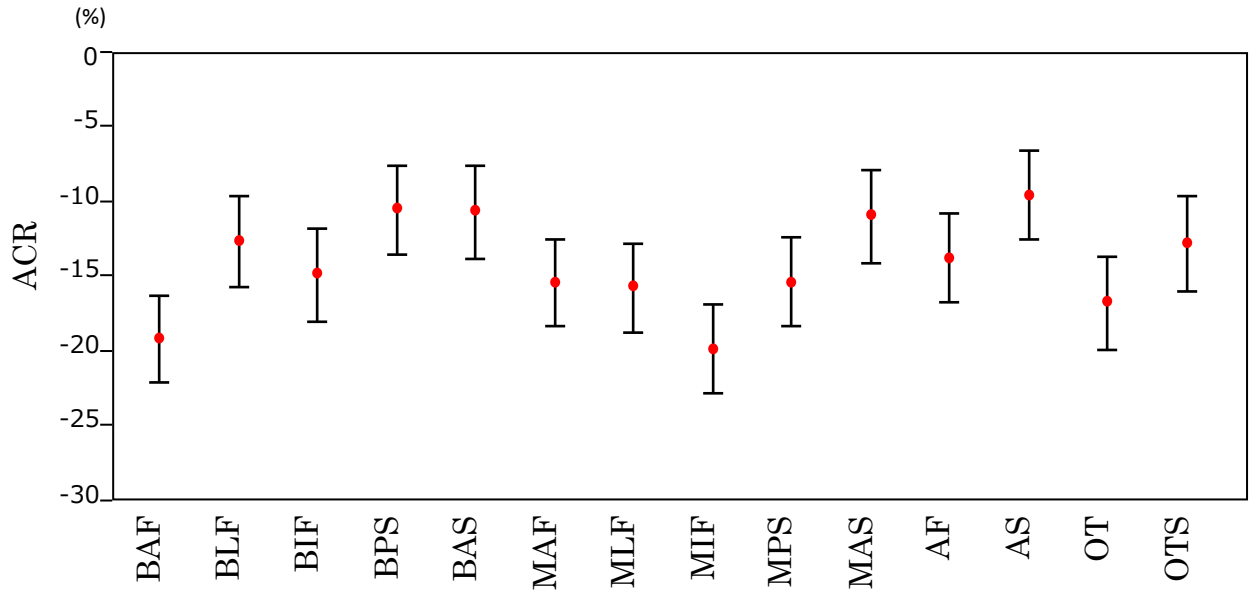
MLF;  $p < 0.05$  vs. AS

OT;  $p < 0.05$  vs. MAS, AF, AS

OTS;  $p < 0.05$  vs. AS

図30

A

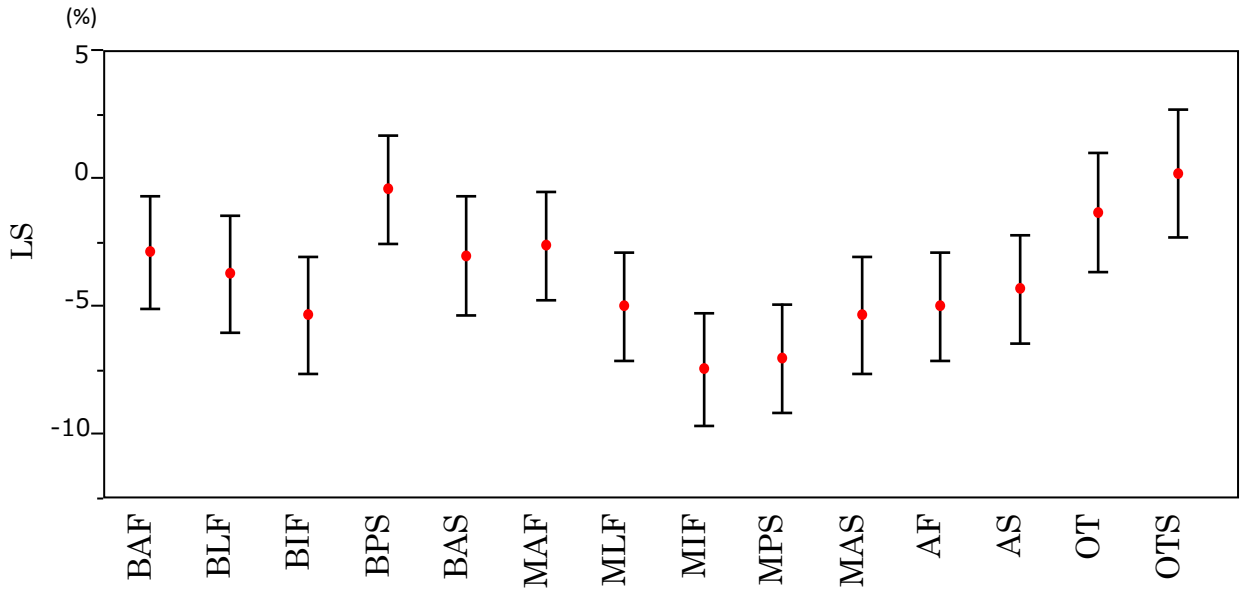


部位ごとのストレイン値(高度肺動脈絞扼時ACR)

群間有意差なし

図30

B

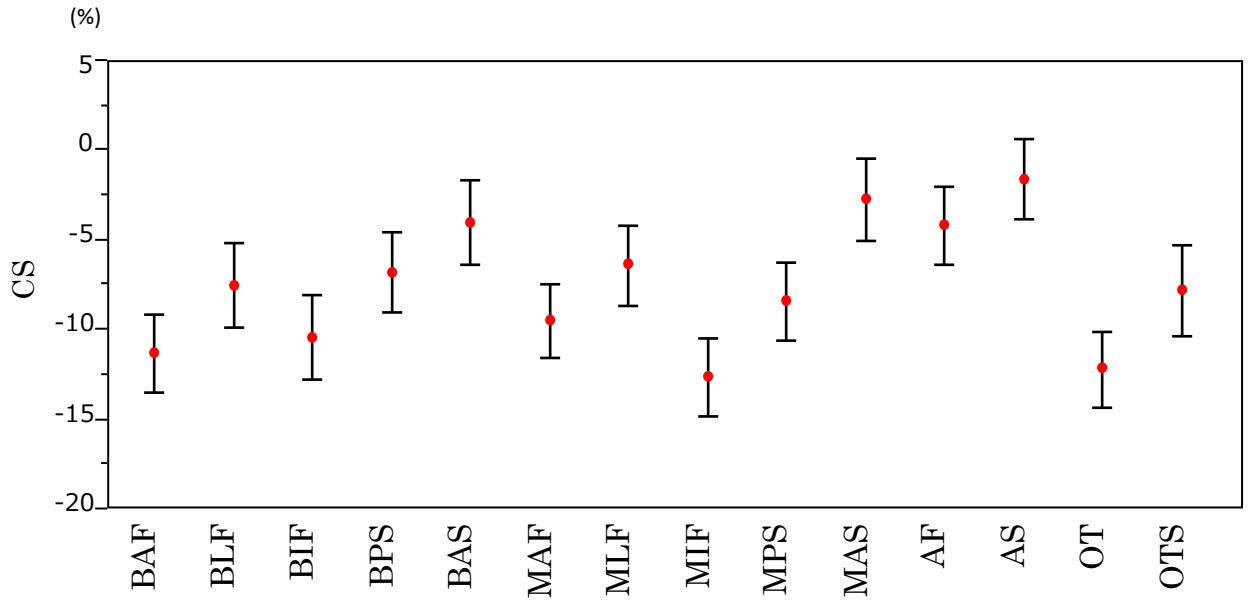


部位ごとのストレイン値(高度肺動脈絞扼時LS)

群間有意差なし

図30

C



部位ごとのストレイン値(高度肺動脈絞扼時CS)

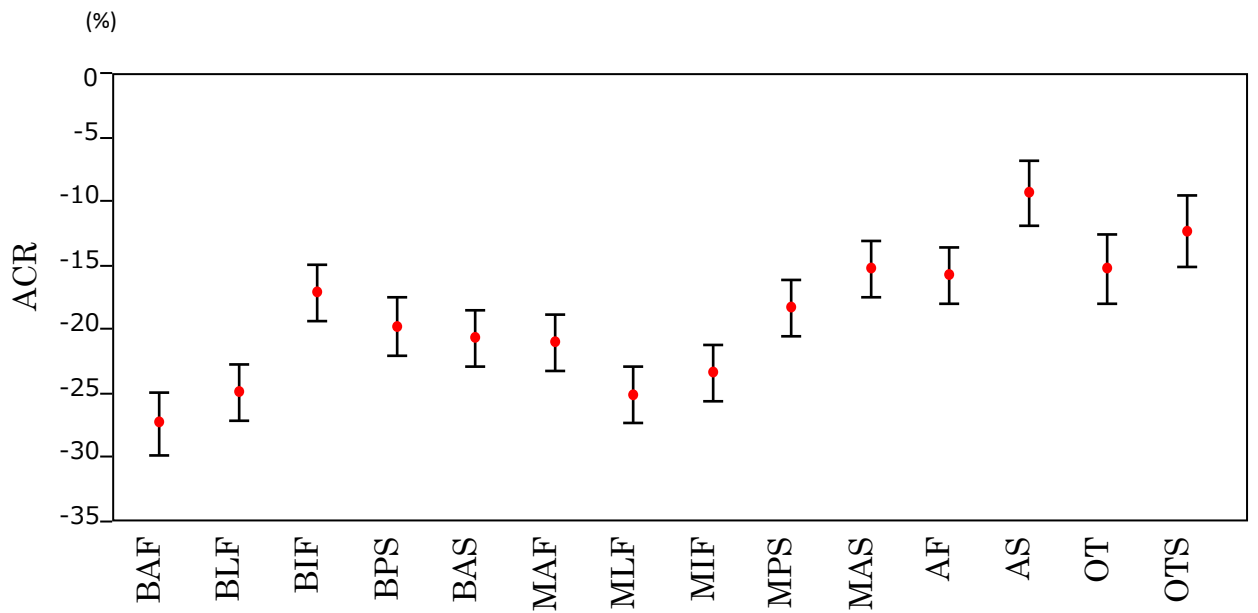
BAF;  $p < 0.05$  vs. AS

MIF;  $p < 0.05$  vs. MAS, AS

OT;  $p < 0.05$  vs. MAS, AS

図31

A



部位ごとのストレイン値(プロプラノロール負荷時ACR)

BAF;  $p < 0.05$  vs. MPS, MAS, AF, AS, OT, OTS

BLF;  $p < 0.05$  vs. AS, OTS

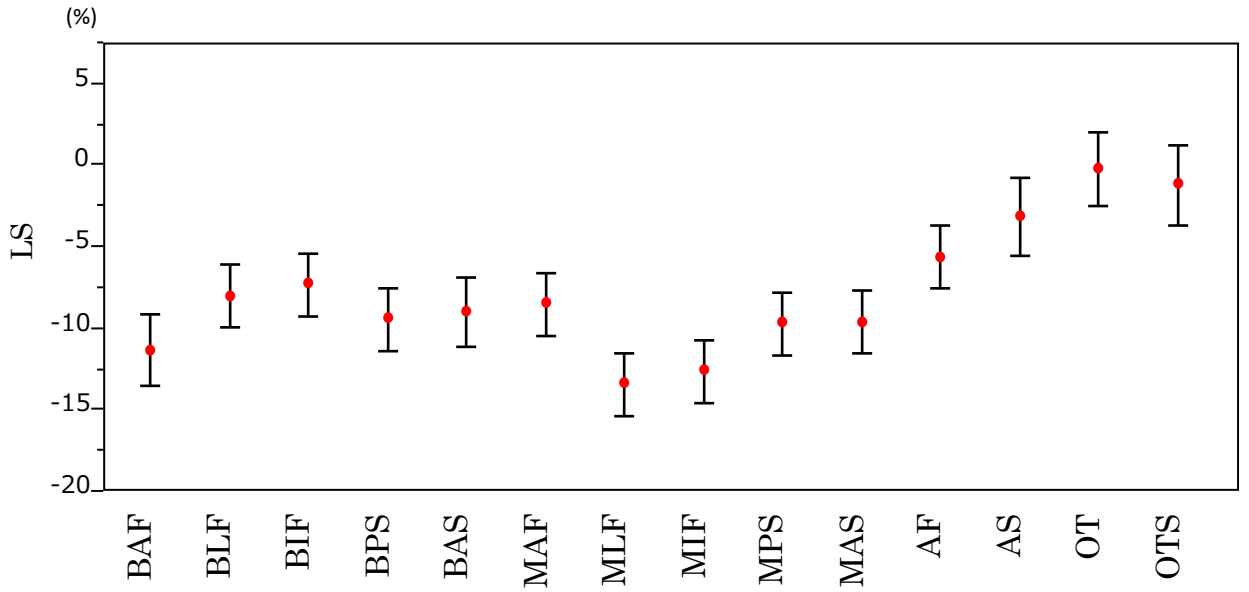
MAF;  $p < 0.05$  vs. AS

MLF;  $p < 0.05$  vs. AS, OTS

MIF;  $p < 0.05$  vs. AS

図31

B



部位ごとのストレイン値(プロプラノロール負荷時LS)

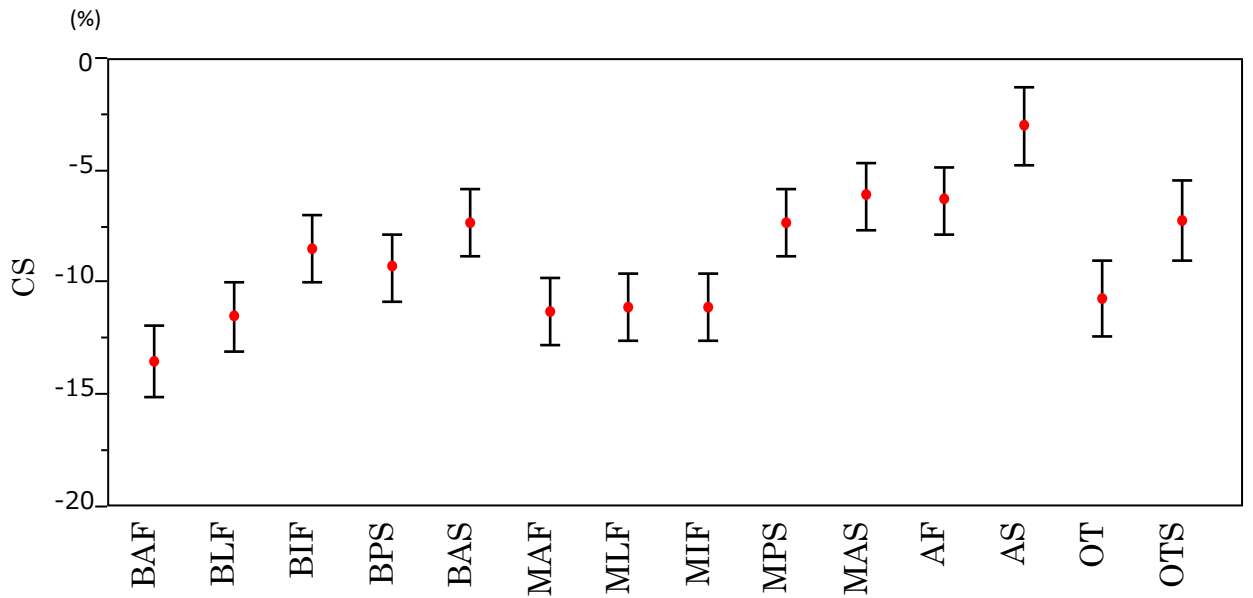
MLF;  $p < 0.05$  vs. OT, OTS

MIF;  $p < 0.05$  vs. OT, OTS



図31

C



部位ごとのストレイン値(プロプラノロール負荷時CS)

BAF;  $p < 0.05$  vs. MAS, AF, AS

BLF;  $p < 0.05$  vs. AS

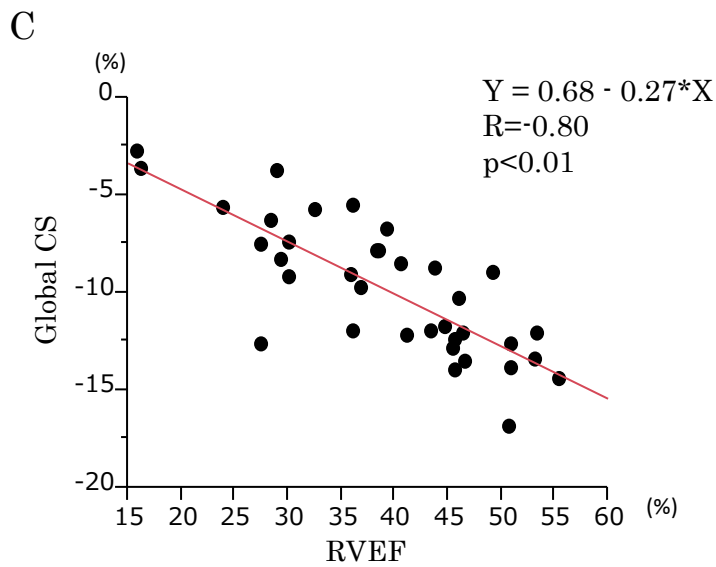
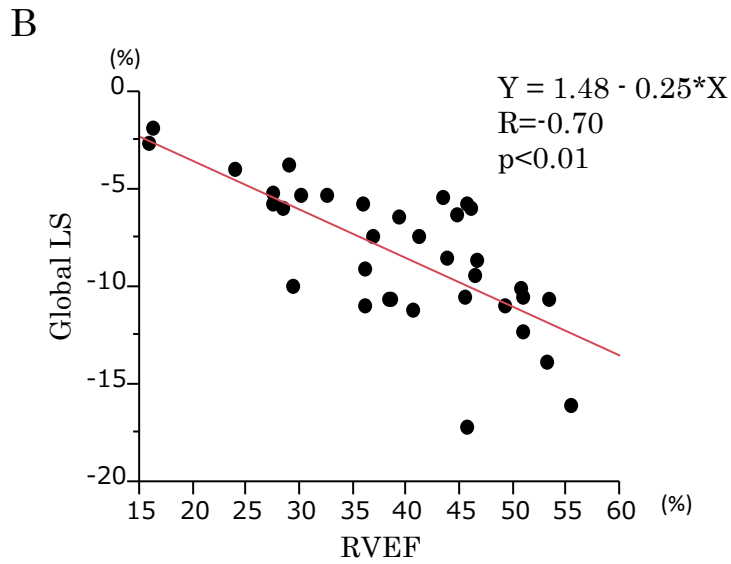
MAF;  $p < 0.05$  vs. AS

MLF;  $p < 0.05$  vs. AS

MIF;  $p < 0.05$  vs. AS



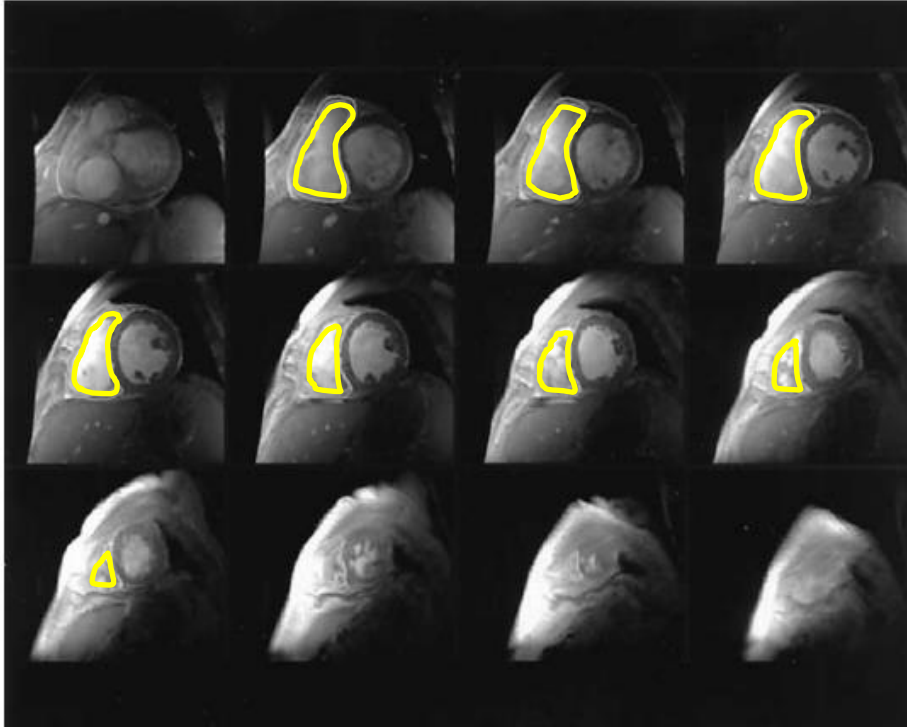
図32



#### Global LSおよびCSとRVEFの相関

3DSTIによって求めたglobal LSとRVEFの相関散布図を示す。Global LSおよびCSとRVEFは有意な負の相関関係を示した。(LS, longitudinal strain、CS, circumferential strain、RVEF; right ventricular ejection fraction)

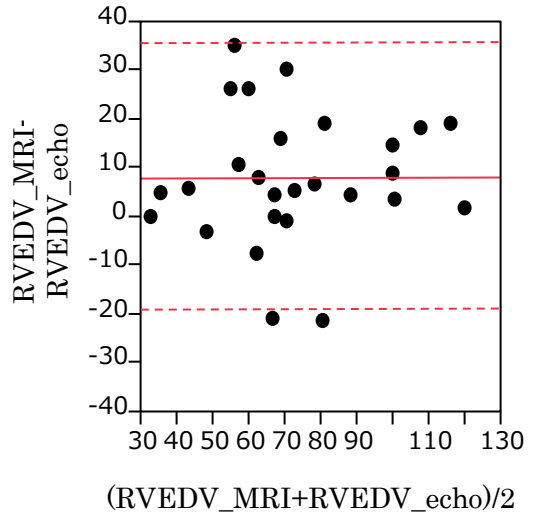
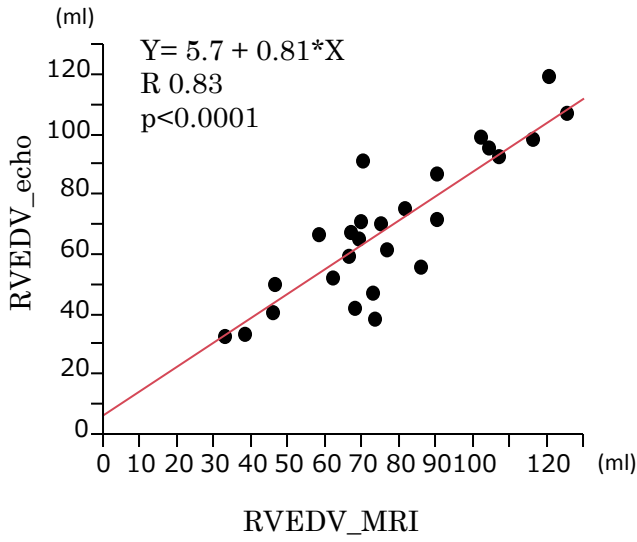
図33



#### 心臓MRI法による右室容量計測方法

拡張末期安静時短軸像を示す。三尖弁を含む断面から右室内腔が観察できる断面まで右室心内膜面をトレースする(黄線)。その他のフレームは自動トレースによりトレースする。各フレームにおける右室容量はすべての断面におけるトレース面積×断面の厚み(10 mm)を足し合わせることで算出される。

A



B

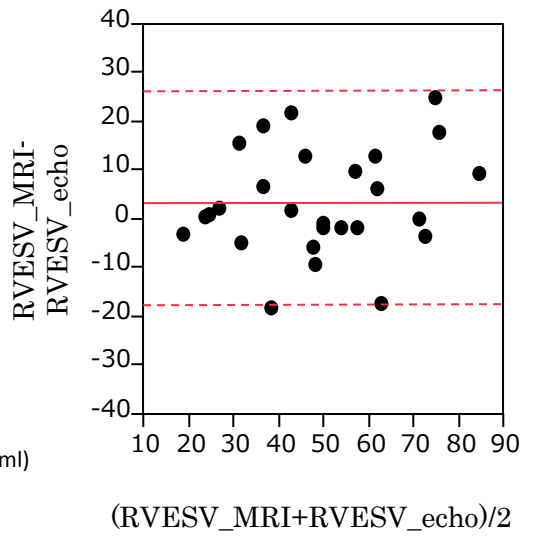
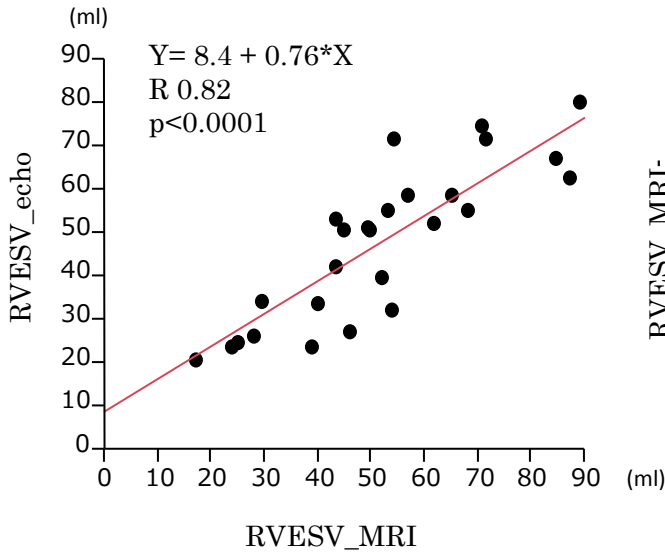
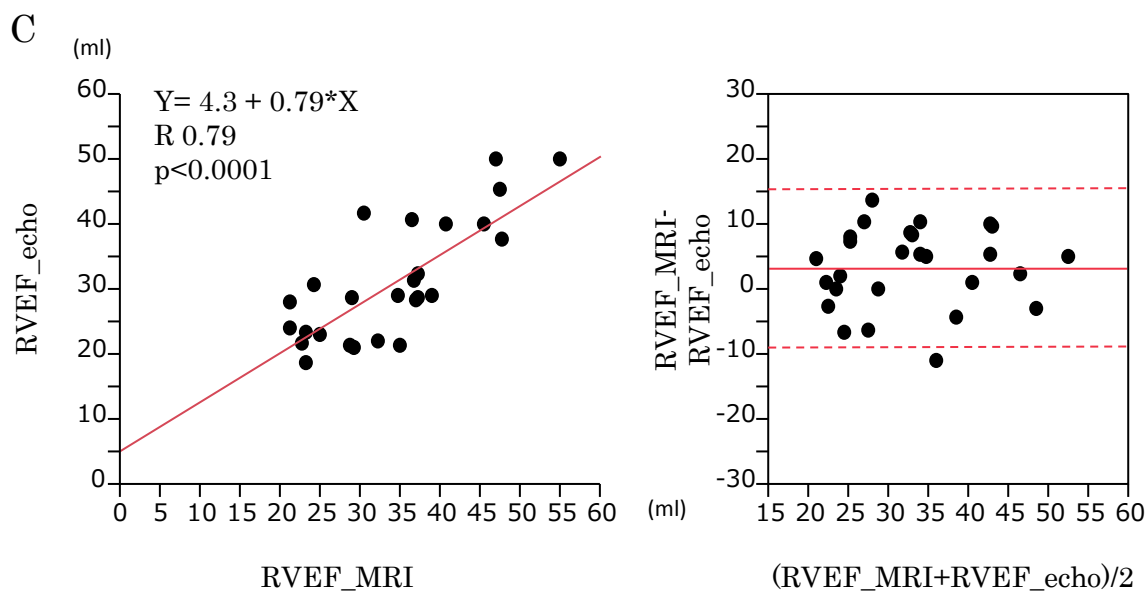


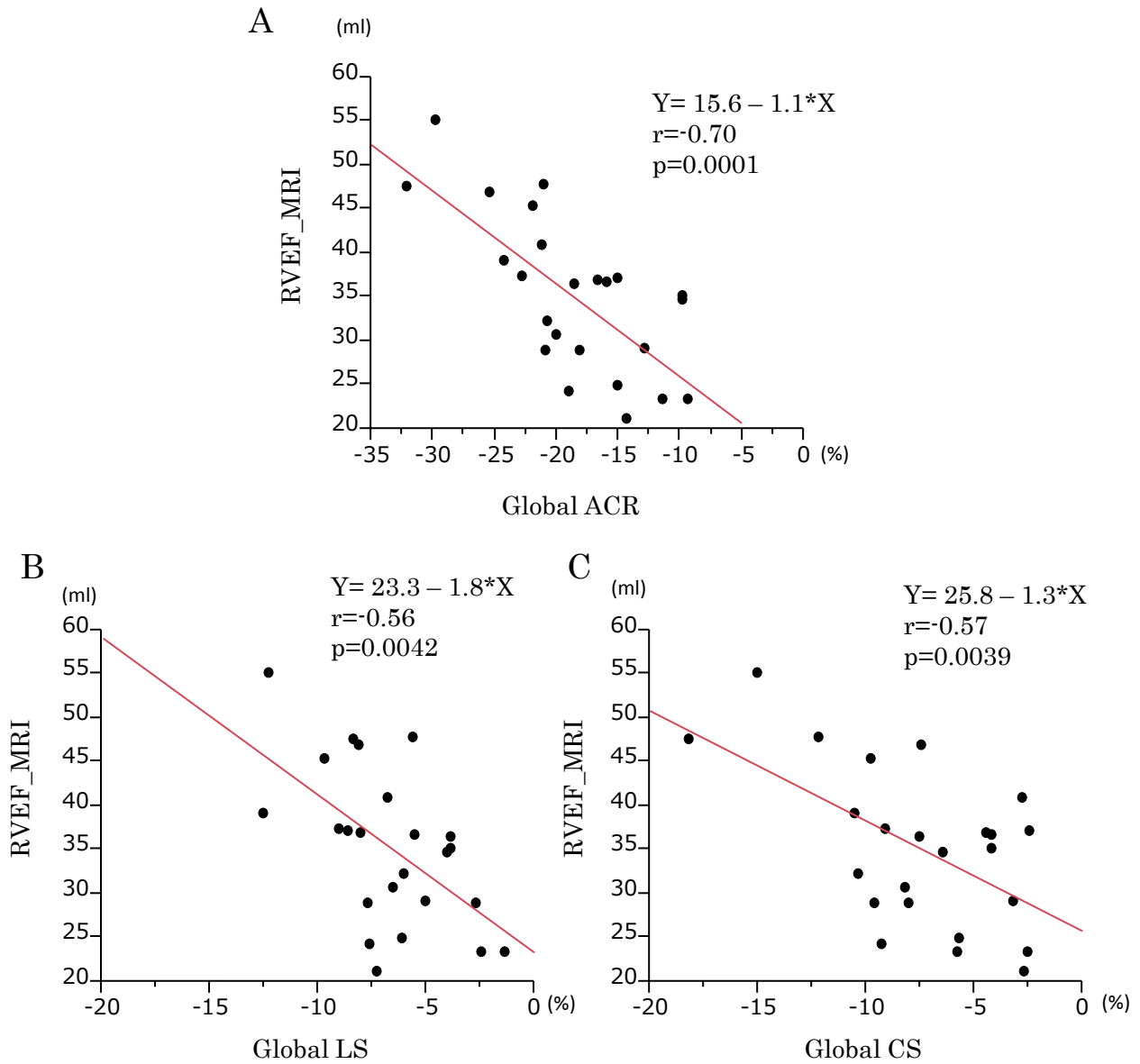
図34



心臓MRI法と3DSTI法の比較 (A: 右室拡張末期容量 RVEDV, B: 右室収縮末期容量 RVESV, C: 右室駆出分画 RVEF)

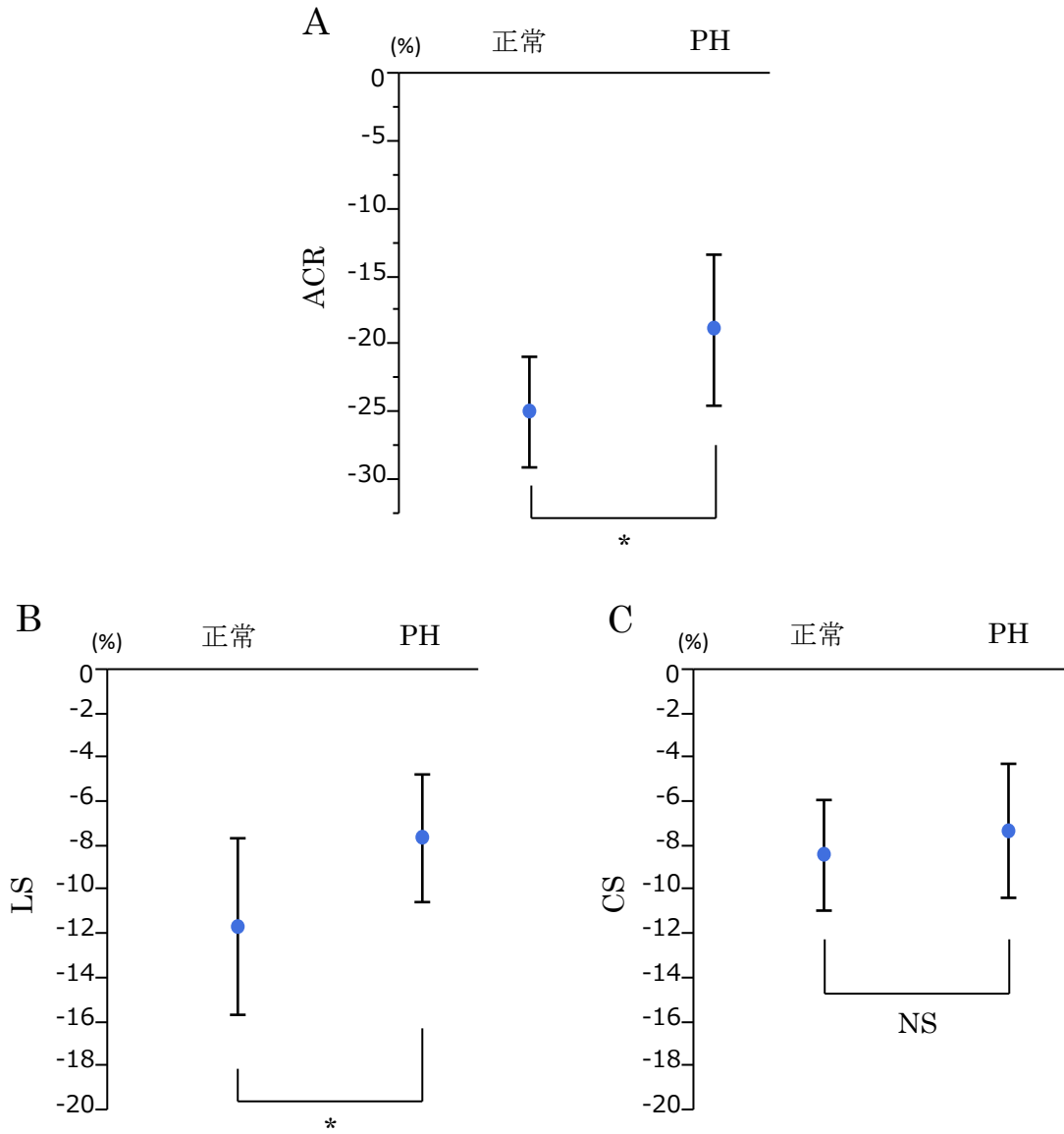
左側に相関散布図、右側にBland-Altman図を示す。左図の赤線は回帰直線、右図の赤線はバイアス値、赤破線は95% limits of agreement (許容範囲)を示す。RVEDV、RVESV、RVEFともに心臓MRI法と3D-STI法で得られた数値間に有意な相関を認める。(RVEDV, right ventricular end-diastolic volume; RVESV, right ventricular end-systolic volume; RVEF, right ventricular ejection fraction)

図35



心臓MRI法によるRVEFとストレイン値の関係(A: area change ratio, B: longitudinal strain, C: circumferential strain)  
3D-STIによって求めたストレイン値はそれぞれRVEFと有意な相関を示した。  
ACR, area change ratio; LS, longitudinal strain; CS, circumferential strain; RVEF, right ventricular ejection fraction)

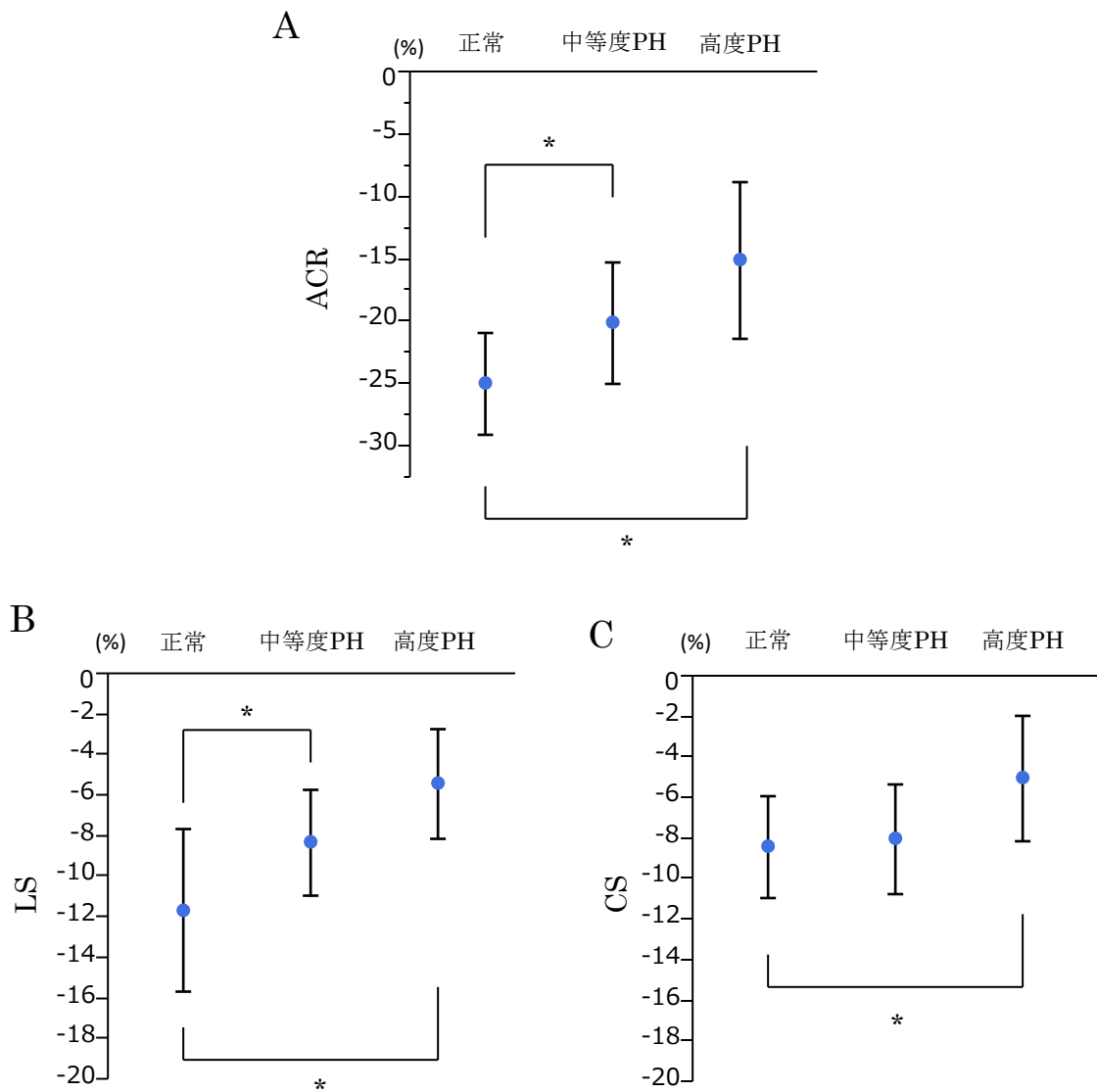
図36



正常例と肺高血圧例の比較 (A: area change ratio, B: longitudinal strain, C: circumferential strain)  
測定値の平均±標準偏差を示す。ACRとLSでは肺高血圧例で有意にストレインが低下していた。CSでは有意差が見られなかった。\* p<0.05。(PH, 肺高血圧、ACR, area change ratio、LS, longitudinal strain、CS, circumferential strain)

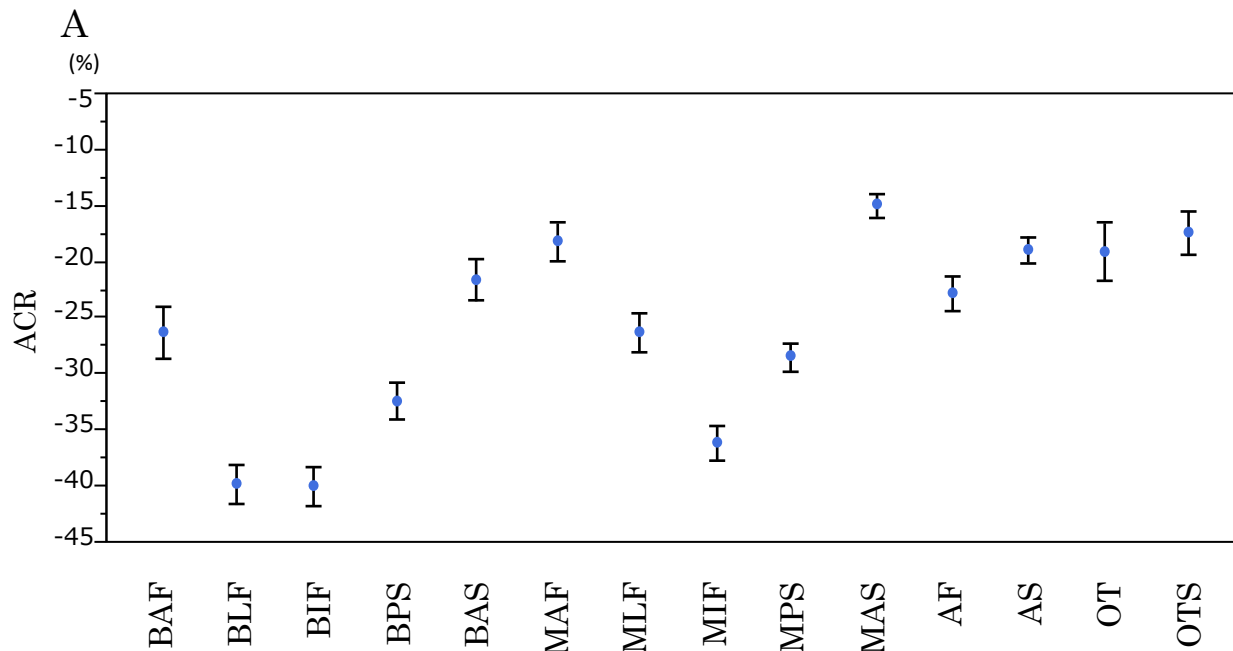


図37



正常群と中等度肺高血圧群、高度肺高血圧群の比較 (A: area change ratio, B: longitudinal strain, C: circumferential strain)  
 測定値の平均±標準偏差を示す。ACR、LS、CSのいずれも正常群と比較して高度肺高血圧群で有意にストレインが低下していた。中等度肺高血圧群ではACR、LSのみが正常群と比較して低下していた。\* p<0.05。(PH, 肺高血圧、ACR, area change ratio、LS, longitudinal strain、CS, circumferential strain)

図38



部位ごとのストレイン値(正常群ACR)

BAF;  $p < 0.05$  vs. MAF, MAS, OTS

BLF;  $p < 0.05$  vs. BAF, BAS, MAF, MLF, MPS, MAS, AS, OT, OTS

BIF;  $p < 0.05$  vs. BAF, BAS, MAF, MLF, MPS, MAS, AF, AS, OT, OTS

BPS;  $p < 0.05$  vs. BAS, MAF, MAS, AF, AS, OT, OTS

MLF;  $p < 0.05$  vs. MAS

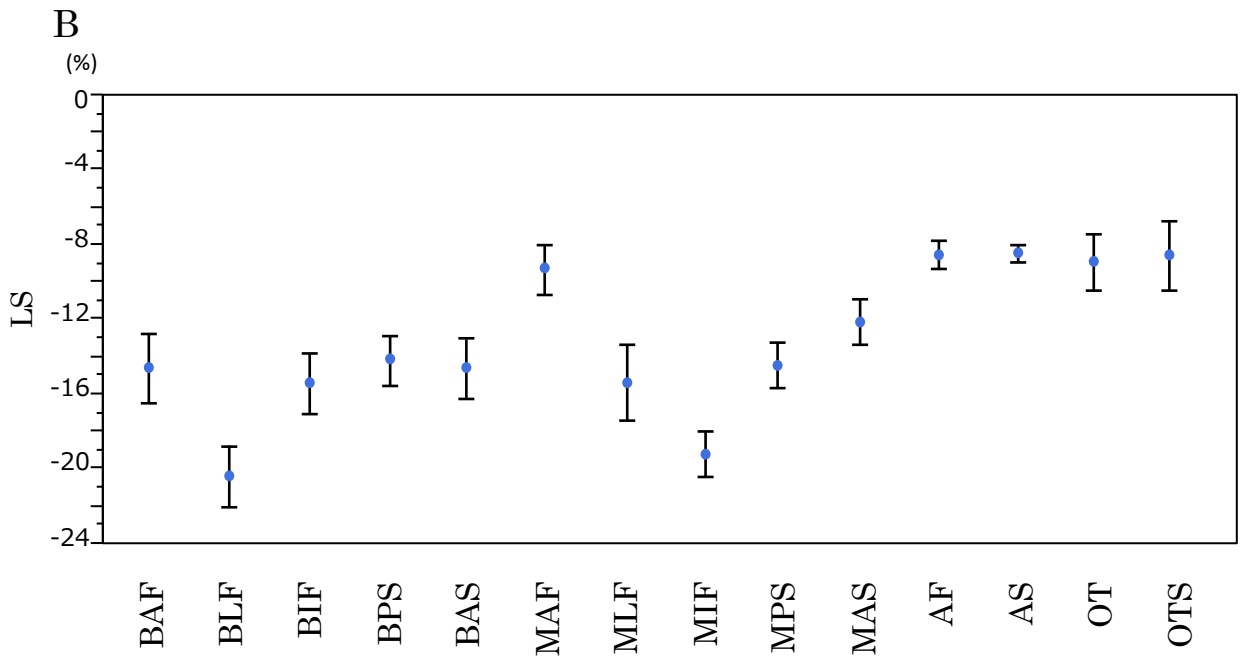
MIF;  $p < 0.05$  vs. BAF, BAS, MAF, MLF, MAS, AF, AS, OTS

MPS;  $p < 0.05$  vs. MAF, MAS, AS, OT, OTS

各部位ごとのストレイン値を平均値±標準誤差で示す。部位ごとの有意差は上に示す通り。

BAF, 基部前壁、BLF, 基部側壁、BIF, 基部下壁、BPS, 基部後壁中隔、BAS, 基部前壁中隔、MAF, 中部前壁、MLF, 中部側壁、MIF, 中部下壁、MPS, 中部後壁中隔、MAS, 中部前壁中隔、AF, 心尖部、AS, 心尖部中隔、OT, 流出路、OTS, 流出路中隔 (以後図37, 38まで同様)

図38



**部位ごとのストレイン値(正常群LS)**

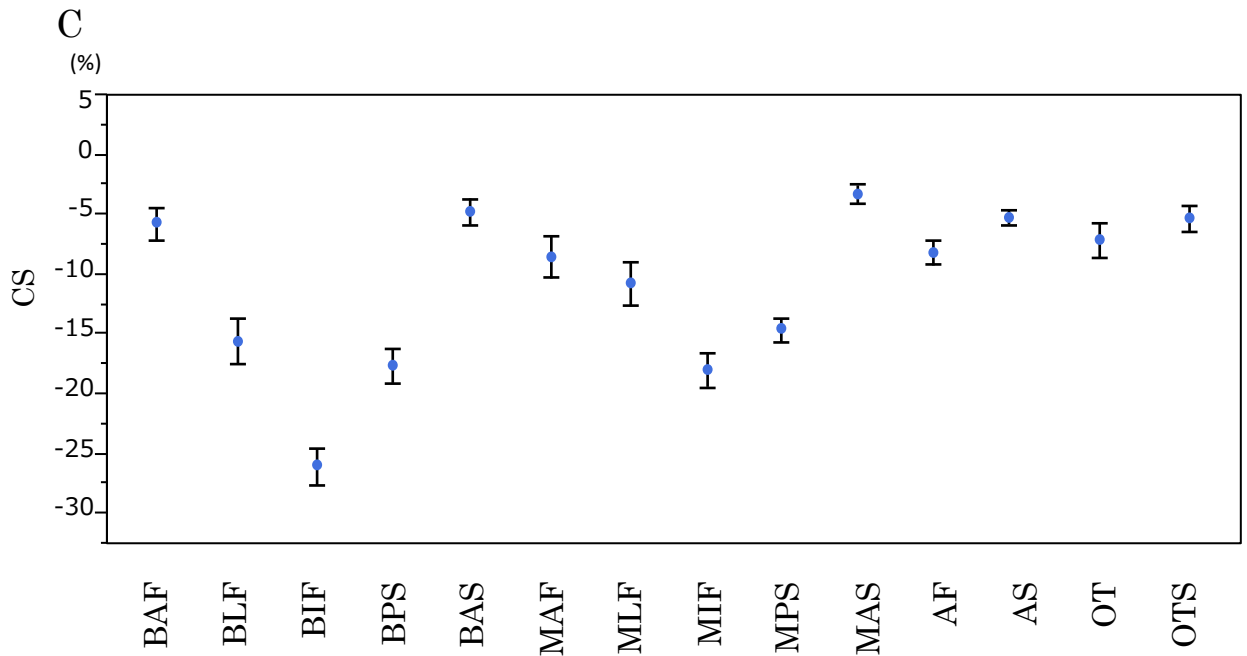
BLF;  $p < 0.05$  vs. MAF, MAS, AF, AS, OT, OTS

BIF;  $p < 0.05$  vs. AF, AS

MLF;  $p < 0.05$  vs. AF, AS

MIF;  $p < 0.05$  vs. MAF, MAS, AF, AS, OT, OTS

図38



部位ごとのストレイン値(正常群CS)

BLF;  $p < 0.05$  vs. BAF, BAS, MAF, MAS, AF, AS, OT, OTS

BIF;  $p < 0.05$  vs. BAF, BLF, BPS, BAS, MAF, MLF, MIF, MPS, MAS, AF, AS, OT, OTS

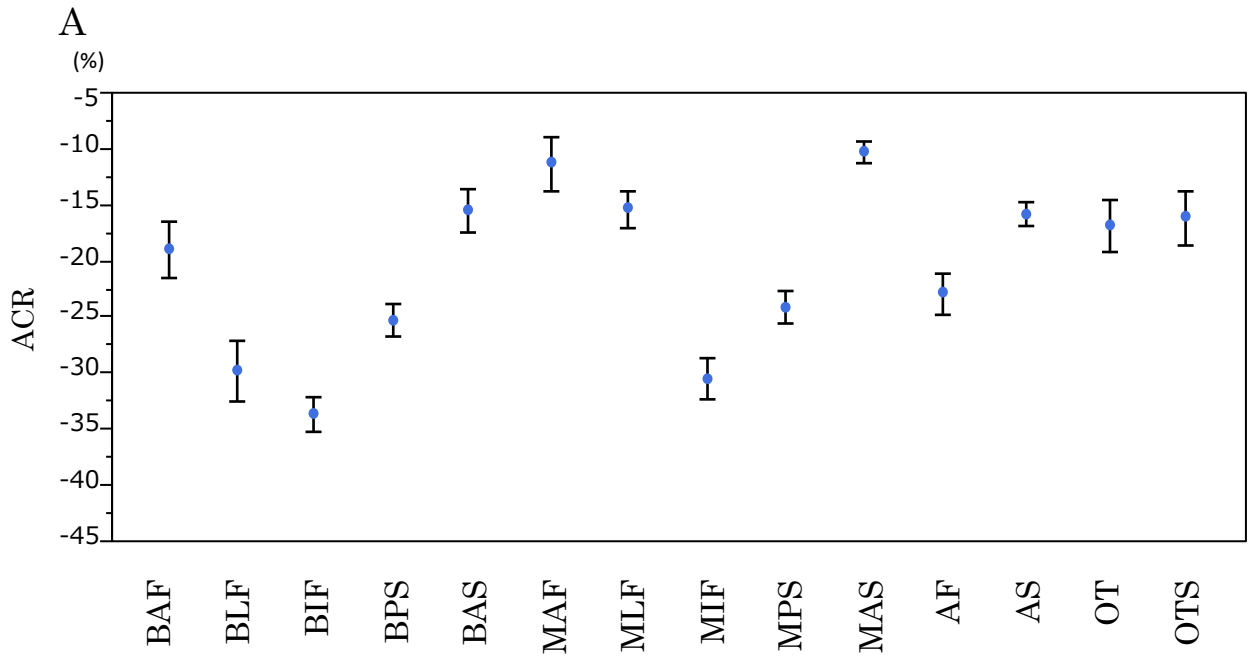
BPS;  $p < 0.05$  vs. BAF, BAS, MAF, MLF, MAS, AF, AS, OT, OTS

MLF;  $p < 0.05$  vs. MAS

MIF;  $p < 0.05$  vs. BAF, BAS, MAF, MLF, MAS, AF, AS, OT, OTS

MPS;  $p < 0.05$  vs. BAF, BAS, MAS, AF, AS, OT, OTS

図39



部位ごとのストレイン値(肺高血圧群ACR)

BLF;  $p < 0.05$  vs. BAF, BAS, MAF, MLF, MPS, MAS, AS, OT, OTS

BIF;  $p < 0.05$  vs. BAF, BAS, MAF, MLF, MPS, MAS, AF, AS, OT, OTS

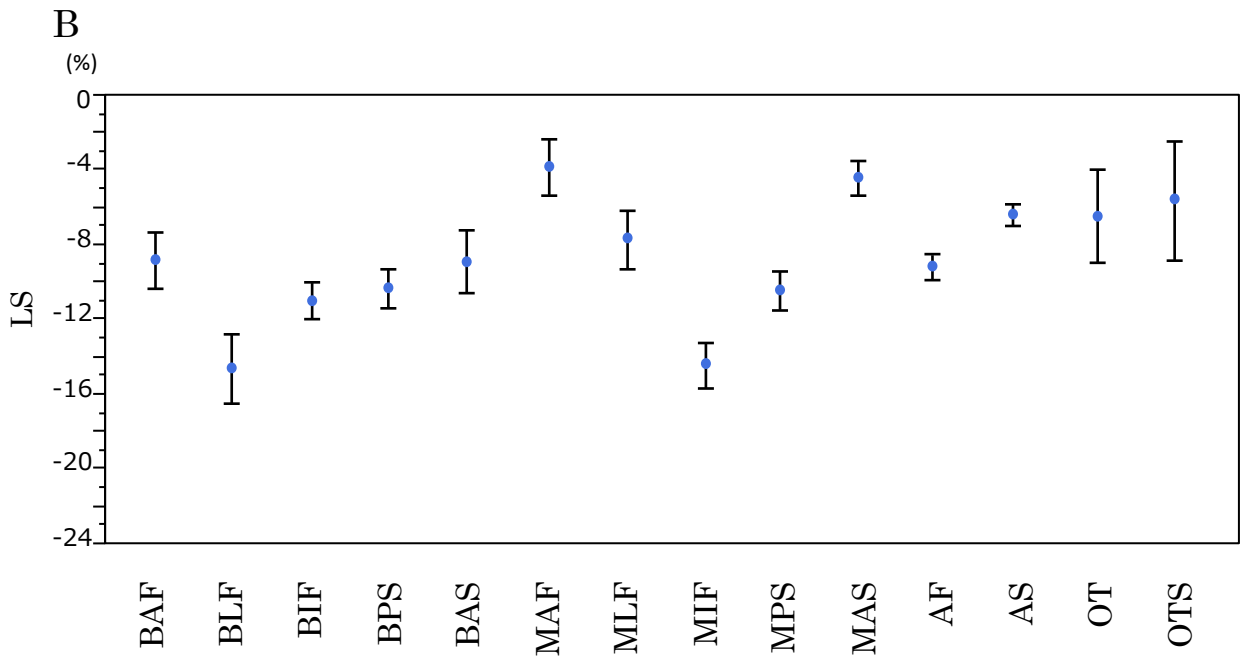
BPS;  $p < 0.05$  vs. BAS, MAF, MLF, MAS

MIF;  $p < 0.05$  vs. BAF, BAS, MAF, MLF, MAS, AF, AS, OTS

MPS;  $p < 0.05$  vs. MAF, MLF, MAS

AF ;  $p < 0.05$  vs. MAF, MAS

図39



部位ごとのストレイン値(肺高血圧群LS)

BLF;  $p < 0.05$  vs. MAF, MLF, MAS, AS, OT, OTS

BIF;  $p < 0.05$  vs. MAF, MAS

BPS;  $p < 0.05$  vs. MAF

MIF;  $p < 0.05$  vs. MAF, MLF, MAS, AS, OT, OTS

MPS ;  $p < 0.05$  vs. MAF

図39



部位ごとのストレイン値(肺高血圧群CS)

BLF;  $p < 0.05$  vs. BAF, BAS, MAS, AS

BIF;  $p < 0.05$  vs. BAF, BLF, BPS, BAS, MAF, MLF, MPS, MAS, AF, AS, OT, OTS

BPS;  $p < 0.05$  vs. BAF, BAS, MAF, MLF, MAS, AS, OT, OTS

MIF;  $p < 0.05$  vs. BAF, BLF, BAS, MAF, MLF, MAS, AF, AS, OT, OTS

MPS;  $p < 0.05$  vs. BAF, BAS, MAF, MLF, MAS, AS, OT, OTS

AF;  $p < 0.05$  vs. BAS

表 1 右室機能評価法の長所および短所

指標	長所	短所
FAC	Bモード画像から測定できる。 心臓MRIのRVEFと相関する。	肉柱を心内膜と見誤りやすい。 心尖部4腔像の描出方法により測定面積に誤差が生じる。
TAPSE	測定法が単純で計測しやすい。 再現性が良い。	三尖弁輪の動きしか反映しないので、局所壁運動異常がある場合は用いることができない。 角度依存性がある。 大規模試験での精度検定がなされていない。
TV-S'	測定法が単純で計測しやすい。 弁輪部のみならず、中部や心尖部にも応用できる。	一か所の壁運動速度から右室全体の機能を推定するには限界がある。 角度依存性がある。 正常値データが十分でない。

FAC, fractional area change; TAPSE, 三尖弁輪収縮期移動距離; TV-S', 三尖弁輪収縮期移動速度; RVEF, 右室駆出分画



表 2 心臓 MRI による 3 次元心エコー法の精度検定に関する過去の報告

報告	症例	相関
Jenkins ら (2007 年)	左室局所壁運動異常がある症例 50 例	EDV: $r=0.60$ , bias $-3 \pm 10\text{ml}$ ( $p<0.05$ ), ESV: $r=0.55$ , bias $-4 \pm 7\text{ml}$ ( $p<0.05$ ) RVEF: $r=0.72$ , bias $2 \pm 4\%$ (有意差なし)
3D 心エコー vs. MRI		
Leibundgut ら (2010 年)	正常または右室機能低下症例 88 例	EDV: $r=0.83$ , $124.0 \pm 34.4$ vs. $134.2 \pm 39.2\text{ml}$ ( $p<0.001$ ) ESV: $r=0.83$ , $65.2 \pm 23.5$ vs. $69.7 \pm 25.5\text{ml}$ ( $p=0.02$ ) RVEF: $r=0.72$ , $47.8 \pm 8.5$ vs. $48.2 \pm 10.8\%$ ( $p=0.57$ )
3D 心エコー vs. MRI		
Kim ら (2014 年)	左室機能低下がある症例 27 例	EDV: $r=0.90$ , $129 \pm 52$ vs. $142 \pm 53\text{ml}$ ( $p=0.005$ ) ESV: $r=0.89$ , $71 \pm 37$ vs. $77 \pm 45\text{ml}$ ( $p=0.146$ ) RVEF: $r=0.77$ , $45 \pm 11$ vs. $48 \pm 13\%$ ( $p=0.134$ )

EDV, 右室拡張末期容量; ESV, 右室収縮末期容量; RVEF, 右室駆出分画

表 3 血行動態指標および 2 次元心エコー指標

	Base	M-PB	S-PB	BB	p Value
LV SP, mmHg	82.5±13.3	73.5±29.5	59.5±17.9	64.4±17.1	NS
LV EDP, mmHg	7.3±4.9	7.2±5.8	5.1±5.0	9.5±5.6	NS
LV dP/dt	2443±616*†	2316±1207*	1246±476	1392±576	0.0025
RV SP, mmHg	23.0±5.1	50.4±2.6†‡	54.4±2.4†‡	22.1±2.3	<0.0001
RV EDP, mmHg	4.1±2.6	8.7±3.3‡	10.0±4.9‡	5.8±2.5	0.003
RV dP/dt	909±291†	1007±229†	930±357†	558±191	0.0082
HR, beat/min	130±16†	141±12*†	117±18	99±16	<0.0001
LV EDV, ml	26.6±9.2*	22.8±4.6	15.0±3.8	28.1±9.6*	0.0058
LV ESV, ml	6.8±3.5*	5.3±1.9	3.3±1.2	9.8±3.9*	0.0007
LV EF, %	75.6±6.6†	76.8±7.6†	78.2±4.4†	65.3±7.3	0.0005
RV-long, mm	42.3±3.7	40.8±5.7	46.1±6.0	42.8±5.8	NS
RV-PM, mm	17.9±3.3	17.8±3.5	23.9±4.7‡§	19.5±4.2	0.013
RV-base, mm	22.7±3.5	24.0±2.6	26.1±4.1	25.5±5.1	NS
FAC, %	63.2±8.0	46.3±12.0	52.0±18.1	52.3±16.2	NS
TAPSE, mm	8.8±1.5*	6.9±1.4	5.3±1.4	7.0±2.1	0.0011
TV S', cm/s	10.4±3.2*†	7.5±1.8	4.7±1.6	6.7±1.8	<0.0001

\* p<0.05 vs. S-PH、† p<0.05 vs BB、‡ p<0.05 vs Base、§ p<0.05 vs M-PH

Base, ベースライン; M-PB, 中等度肺動脈絞扼; S-PB, 高度肺動脈絞扼; BB, プロプラノロール負荷; LV, 左室; RV, 右室; SP, 収縮期圧; EDP, 拡張末期圧; HR, 心拍数; EDV, 拡張末期容量; ESV, 収縮末期容量; EF, 駆出分画; RV-long, 右室径(長軸); RV-PM, 右室径(乳頭筋); RV-base, 右室径(基部); FAC, fractional area change; TAPSE, 三尖弁輪収縮期移動距離; TV S', 三尖弁輪収縮期移動速度.

表 4 部位別の超音波クリスタル法と 3 次元スペクトルトラッキング法の相関係数

	基部前壁	基部側壁	基部下壁	中部前壁	中部側壁	中部下壁	流出路
ACR	0.86	0.75	0.92	0.94	0.87	0.82	0.84
LS	0.76	0.91	0.86	0.74	0.77	0.75	0.78
CS	0.87	0.73	0.90	0.86	0.75	0.55	0.75

ACR, area change ratio; LS, longitudinal strain; CS, circumferential strain.

表 5 患者背景(心臓 MRI による精度検定)

	n=26
年齢, 歳	50.7±14.7
性別, 男性(%)	17 (65.4)
基礎心疾患, 例(%)	
拡張型心筋症	5 (19.2)
肥大型心筋症	5 (19.2)
虚血性心筋症	4 (15.3)
心サルコイドーシス	5 (19.2)
その他	7 (26.9)

表 6 正常群および肺高血圧群の患者背景、2次元心エコー指標

	正常群 n=25	肺高血圧群 n=25	p Value
年齢, 歳	59.1±17.2	54.6±16.7	NS
性別(男性), %	60	36	NS
体表面積, m <sup>2</sup>	1.62±0.15	1.49±0.16	0.01
収縮期血圧, mmHg	125±14	116±17	NS
拡張期血圧, mmHg	73±15	70±11	NS
心拍数, bpm	67±15	75±14	NS
2次元心エコーデータ			
LVDd(体表面積補正), mm/m <sup>2</sup>	27.4±3.0	27.9±4.9	NS
LVDs(体表面積補正), mm/m <sup>2</sup>	17.2±3.0	16.6±3.9	NS
LVEF, %	66.8±8.9	71.4±7.6	NS
RV-long, mm	61.6±9.0	76.9±6.3	<0.0001
RV-PM, mm	28.4±5.5	40.4±8.1	<0.0001
RV-base, mm	32.4±4.5	42.8±8.1	<0.0001
FAC, %	45.6±10.7	33.4±10.7	0.0049
TAPSE, mm	21.4±2.4	16.9±4.4	0.0079
TV-S', cm/s	12.9±1.4	10.9±2.6	0.0372

LVDd, 左室拡張末期径; LVDs, 左室収縮末期径; LVEF, 左室駆出分画; RV-long, 右室径(長軸);

RV-PM, 右室径(乳頭筋); RV-base, 右室径(基部); FAC, fractional area change; TAPSE, 三尖弁輪

収縮期移動距離; TV S', 三尖弁輪収縮期移動速度.

表 7 正常群と肺高血圧群における各部位ごとのストレイン値

	正常群	肺高血圧群	p 値
<b>ACR</b>			
BAF	-26.3±11.1	-19.0±11.0	0.0379
BLF	-39.8±8.6	-29.8±13.2	0.0029
BIF	-39.9±8.3	-33.6±7.9	0.0092
BPS	-32.3±8.2	-25.3±7.2	0.0022
BAS	-21.6±8.8	-15.4±9.3	0.0299
MAF	-18.2±8.0	-11.2±11.5	0.0234
MLF	-26.3±8.0	-15.3±8.1	<0.0001
MIF	-36.1±7.2	-30.4±8.8	0.0206
MPS	-28.5±6.5	-24.0±7.2	0.0291
MAS	-14.9±4.9	-10.3±4.8	0.0022
AF	-22.8±7.7	-22.9±9.3	NS
AS	-18.8±5.7	-15.7±5.6	0.0614
OT	-19.1±10.0	-16.8±8.9	NS
OTS	-17.4±7.7	-16.1±8.9	NS
<b>LS</b>			
BAF	-14.6±9.2	-8.8±6.7	0.0239
BLF	-20.4±8.0	-14.6±9.0	0.0235
BIF	-15.4±7.8	-11.0±4.9	0.0218
BPS	-14.2±6.6	-10.3±5.3	0.0269
BAS	-14.6±7.4	-8.9±8.1	0.018
MAF	-9.3±6.3	-3.8±7.1	0.0089
MLF	-15.4±9.3	-7.7±7.8	0.0042

MIF	-19.2±6.0	-14.4±6.0	0.0088
MPS	-14.5±6.1	-10.4±5.0	0.015
MAS	-12.1±5.7	-4.4±4.5	<0.0001
AF	-8.5±3.7	-9.2±3.3	NS
AS	-8.5±2.3	-6.4±2.8	0.0065
OT	-9.0±5.8	-6.5±9.3	NS
OTS	-8.6±7.4	-5.6±11.5	NS
<b>CS</b>			
BAF	-5.8±6.2	-3.8±7.9	NS
BLF	-15.6±9.1	-11.6±7.9	NS
BIF	-26.0±7.5	-23.1±6.6	NS
BPS	-17.6±7.1	-15.0±4.1	NS
BAS	-4.7±5.0	-1.1±7.1	NS
MAF	-8.5±8.2	-6.6±6.8	NS
MLF	-10.7±8.2	-6.7±8.3	NS
MIF	-17.9±6.8	-18.4±5.4	NS
MPS	-14.6±5.1	-14.4±5.1	NS
MAS	-3.3±3.6	-4.1±6.1	NS
AF	-8.2±5.1	-9.1±4.6	NS
AS	-5.2±2.8	-5.1±2.6	NS
OT	-7.1±5.6	-5.5±7.9	NS
OTS	-5.3±4.4	-6.2±6.7	NS

---

BAF, 基部前壁; BLF, 基部側壁; BIF, 基部下壁; BPS, 基部後壁中隔; BAS, 基部前壁中隔; MAF, 中部前壁; MLF, 中部側壁; MIF, 中部下壁; MPS, 中部後壁中隔; MAS, 中部前壁中隔; AF, 心尖部; AS, 心尖部中隔; OT, 流出路; OTS, 流出路中隔.

## 謝辞

本研究の進行と論文作成に当たり、すべての過程においてご指導を賜りました、筑波大学医学医療系循環器内科、瀬尾由広准教授、および石津智子講師に深く感謝いたします。

また、動物実験に際して多くのご助言をいただき、外科的手技を担っていただきました医学医療系循環器外科、榎本佳治講師に厚く御礼申し上げます。

そして何よりこのような貴重な研究を行う機会を与えてくださり、多くのご助言、ご指導を賜りました筑波大学医学医療系循環器内科、青沼和隆教授に深く感謝いたします。



## 引用文献

1. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C. Right ventricular dysfunction as an independent predictor of short- and long-term mortality in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:610-616
2. Chrysohoou C, Antoniou C-K, Kotrogiannis I, Metallinos G, Aggelis A, Andreou I, Brili S, Pitsavos C, Stefanadis C. Role of right ventricular systolic function on long-term outcome in patients with newly diagnosed systolic heart failure. *Circulation Journal.* 2011;75:2176-2181
3. D'Andrea A, Gravino R, Riegler L, Salerno G, Scarafilo R, Romano M, Cuomo S, Del Viscovo L, Ferrara I, De Rimini ML, Muto P, Limongelli G, Pacileo G, Bossone E, Russo MG, Calabro R. Right ventricular ejection fraction and left ventricular dyssynchrony by 3D echo correlate with functional impairment in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2011;17:309-317
4. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: Pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation.* 2008;117:1717-1731
5. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115:343-349
6. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KM, Bronzwaer JG, Spreeuwenberg MD, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2007;28:1250-1257
7. Ghio S, Klersy C, Magrini G, D'Armini AM, Scelsi L, Raineri C, Pasotti M, Serio A, Campana C, Vigano M. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2010;140:272-278
8. Swift AJ, Rajaram S, Campbell MJ, Hurdman J, Thomas S, Capener D, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, Kiely DG. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7:100-106
9. Hartke LP, Gilkeson RC, O'Riordan MA, Siwik ES. Evaluation of right ventricular fibrosis in adult congenital heart disease using gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging: Initial experience in patients with right ventricular loading

- conditions. *Congenit Heart Dis.* 2006;1:192-201
10. Grewal J, Majdalany D, Syed I, Pellikka P, Warnes CA. Three-dimensional echocardiographic assessment of right ventricular volume and function in adult patients with congenital heart disease: Comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:127-133
  11. Nagao M, Yamasaki Y, Yonezawa M, Matsuo Y, Kamitani T, Yamamura K, Sakamoto I, Abe K, Kawanami S, Honda H. Interventricular dyssynchrony using tagging magnetic resonance imaging predicts right ventricular dysfunction in adult congenital heart disease. *Congenit Heart Dis.* 2014
  12. Berger HJ, Matthay R. Radionuclide right ventricular ejection fraction: Applications in valvular heart disease. *Chest.* 1981;79:497-498
  13. Dhainaut JF, Brunet F, Monsallier JF, Villemant D, Devaux JY, Konno M, De Gournay JM, Armaganidis A, Iotti G, Huyghebaert MF, et al. Bedside evaluation of right ventricular performance using a rapid computerized thermodilution method. *Crit Care Med.* 1987;15:148-152
  14. Spinale FG, Smith AC, Carabello BA, Crawford FA. Right ventricular function computed by thermodilution and ventriculography. A comparison of methods. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99:141-152
  15. Beygui F, Furber A, Delepine S, Helft G, Metzger JP, Geslin P, Le Jeune JJ. Routine breath-hold gradient echo mri-derived right ventricular mass, volumes and function: Accuracy, reproducibility and coherence study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2004;20:509-516
  16. Panidis IP, Ren JF, Kotler MN, Mintz G, Iskandrian A, Ross J, Kane S. Two-dimensional echocardiographic estimation of right ventricular ejection fraction in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1983;2:911-918
  17. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J.* 1984;107:526-531
  18. Jiang L, Levine RA, Weyman AE. Echocardiographic assessment of right ventricular volume and function. *Echocardiography.* 1997;14:189-206
  19. Lopez-Candales A, Dohi K, Rajagopalan N, Edelman K, Gulyasy B, Bazaz R. Defining normal variables of right ventricular size and function in pulmonary hypertension: An echocardiographic study. *Postgrad Med J.* 2008;84:40-45
  20. Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:443-447
  21. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K,

- Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:685-713; quiz 786-688
22. Jenkins C, Chan J, Bricknell K, Strudwick M, Marwick TH. Reproducibility of right ventricular volumes and ejection fraction using real-time three-dimensional echocardiography: Comparison with cardiac mri. *Chest*. 2007;131:1844-1851
  23. Leibundgut G, Rohner A, Grize L, Bernheim A, Kessel-Schaefer A, Bremerich J, Zellweger M, Buser P, Handke M. Dynamic assessment of right ventricular volumes and function by real-time three-dimensional echocardiography: A comparison study with magnetic resonance imaging in 100 adult patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:116-126
  24. Kim J, Cohen SB, Atalay MK, Maslow AD, Poppas A. Quantitative assessment of right ventricular volumes and ejection fraction in patients with left ventricular systolic dysfunction by real time three-dimensional echocardiography versus cardiac magnetic resonance imaging. *Echocardiography*. 2014
  25. Dambrauskaite V, Delcroix M, Claus P, Herbots L, D'Hooge J, Bijnens B, Rademakers F, Sutherland GR. Regional right ventricular dysfunction in chronic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:1172-1180
  26. Fukuda Y, Tanaka H, Sugiyama D, Ryo K, Onishi T, Fukuya H, Nogami M, Ohno Y, Emoto N, Kawai H, Hirata K. Utility of right ventricular free wall speckle-tracking strain for evaluation of right ventricular performance in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:1101-1108
  27. van der Hulst AE, Roest AA, Holman ER, de Roos A, Blom NA, Bax JJ, Delgado V. Real-time three-dimensional echocardiography: Segmental analysis of the right ventricle in patients with repaired tetralogy of fallot. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:1183-1190
  28. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:234-243
  29. Seo Y, Ishizu T, Enomoto Y, Sugimori H, Yamamoto M, Machino T, Kawamura R, Aonuma K. Validation of 3-dimensional speckle tracking imaging to quantify regional myocardial deformation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:451-459
  30. Seo Y, Ishizu T, Enomoto Y, Sugimori H, Aonuma K. Endocardial surface area tracking for assessment of regional lv wall deformation with 3D speckle tracking

- imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011;4:358-365
31. Pirat B, McCulloch ML, Zoghbi WA. Evaluation of global and regional right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using a novel speckle tracking method. *Am J Cardiol*. 2006;98:699-704
  32. Atsumi A, Ishizu T, Kameda Y, Yamamoto M, Harimura Y, Machino-Ohtsuka T, Kawamura R, Enomoto M, Seo Y, Aonuma K. Application of 3-dimensional speckle tracking imaging to the assessment of right ventricular regional deformation. *Circ J*. 2013;77:1760-1768
  33. Enomoto Y, Gorman JH, 3rd, Moainie SL, Guy TS, Jackson BM, Parish LM, Plappert T, Zeeshan A, St John-Sutton MG, Gorman RC. Surgical treatment of ischemic mitral regurgitation might not influence ventricular remodeling. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:504-511
  34. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7:79-108
  35. Cingolani HE, Perez NG, Cingolani OH, Ennis IL. The Anrep effect: 100 years later. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304:H175-182
  36. Vitarelli A, Barilla F, Capotosto L, D'Angeli I, Truscetti G, De Maio M, Ashurov R. Right ventricular function in acute pulmonary embolism: A combined assessment by three-dimensional and speckle-tracking echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014;27:329-338
  37. Ichikawa K, Dohi K, Sugiura E, Sugimoto T, Takamura T, Ogihara Y, Nakajima H, Onishi K, Yamada N, Nakamura M, Nobori T, Ito M. Ventricular function and dyssynchrony quantified by speckle-tracking echocardiography in patients with acute and chronic right ventricular pressure overload. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26:483-492
  38. Yao A. Recent advances and future perspectives in therapeutic strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Cardiol*. 2012;60:344-349
  39. Matsubara H, Ogawa A. Treatment of idiopathic/hereditary pulmonary arterial hypertension. *J Cardiol*. 2014
  40. Smith BC, Dobson G, Dawson D, Charalampopoulos A, Grapsa J, Nihoyannopoulos P. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: Toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:41-51
  41. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H,

Corrado D, Cox MG, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010;121:1533-1541